

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DÉBORA DE PAULA SOARES DE MEDEIROS ALBUQUERQUE

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO
PRÉ-NATAL DE MICROCEFALIA UTILIZANDO A CURVA DE HADLOCK NO
CONTEXTO DA EPIDEMIA DE *ZIKA VÍRUS***

CURITIBA

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DÉBORA DE PAULA SOARES DE MEDEIROS ALBUQUERQUE

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO
PRÉ-NATAL DE MICROCEFALIA UTILIZANDO A CURVA DE HADLOCK NO
CONTEXTO DA EPIDEMIA DE *ZIKA VÍRUS***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Rafael Frederico Bruns

CURITIBA

2017

A345 Albuquerque, Débora de Paula Soares de Medeiros
Avaliação do desempenho da ultrassonografia no diagnóstico pré-natal de microcefalia utilizando a curva de Hadlock no contexto da epidemia de Zika Vírus / Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque. – Curitiba, 2017.
114 f.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Frederico Bruns
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Microcefalia. 2. Ultrassonografia. 3. Cuidado pré-natal.
4. Complicações infecciosas na gravidez. 5. Cefalometria. I. Bruns, Rafael Frederico. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós Graduação em TOCGINECOLOGIA
Código CAPES: 40001016084P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **DEBORA DE PAULA SOARES DE MEDEIROS ALBUQUERQUE**, intitulada: **"AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DA MICROCEFALIA UTILIZANDO A CURVA DE HADLOCK NO CONTEXTO DA EPIDEMIA DO ZIKA VÍRUS"**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO.

CURITIBA, 21 de Julho de 2017.

RAFAEL FREDERICO BRUNS

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MERI BORDIGNON NOGUEIRA

Avaliador Interno (UFPR)

JEAN ALEXANDRE FURTADO CORRÊA FRANCISCO

Avaliador Externo (FEPAR)

Ao meu marido, amigo e companheiro Miguel, pelo apoio e paciência; às minhas
amigas queridas, por oferecerem o ombro que muitas vezes precisei.
Aos meus pais e madrasta, Mario, Shirley e Sandramara e à minha irmã Raquel, por
colocarem meus pés no chão e minha cabeça no prumo.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial ao Dr. Rafael Frederico Bruns, o qual é profissional referência da minha área de atuação de coração e que passou a ser um amigo, irmão, pai e professor. Agradeço por ser um exemplo a ser seguido, desde o início da minha carreira profissional. Sinto muito orgulho por poder fazer parte de alguns de seus projetos. A sua postura ética, perfil pioneiro e empreendedor te mantêm um exemplo que me faz crescer e querer evoluir.

“O conhecimento é como um jardim, se não for cultivado não pode ser colhido”. Meu obrigada aos pesquisadores Camila Rotter Queiroz, Daniel Massamatsu Pianovski Kato, Gabrielle Navarro Lizana, Liziane Lorusso e Natália Roberta Andrade, por compartilhar a semente da qual pude colher os frutos.

À minha família e amigos, agradeço pela compreensão das ausências e dos períodos de mau humor. Principalmente ao meu amor, aos meus pais, à minha madrasta e à minha irmã, agradeço por clarearem meu caminho e me darem o “empurrão” que muitas vezes precisei.

Aos meus colegas de pós-graduação por compartilharem essa experiência comigo. À UFPR e ao Hospital de Clínicas, agradeço por enaltecere a ciência.

Aos meus colegas de trabalho, em especial Regina, Ana Paula, Camila, Claudia, Nicole e Luiz Fernando por me fazerem acreditar que poderia chegar até aqui.

Enfim, agradeço a todas as pessoas, que de alguma maneira, estiveram presentes nessa trajetória. O caminho ao Mestrado é tortuoso, cheio de altos e baixos. E, depois desses 2 anos, foram os momentos difíceis, que mais contribuíram para um crescimento pessoal único.

“Mantenha-se faminto por coisas novas, mantenha-se certo de sua ignorância. Continue ávido por aprender, continue ingênuo e humilde para procurar. Tenha fome de vida, sede de descobrir. Continue faminto, continue tolo.”

Steve Jobs

RESUMO

AValiação DO DESEMPENHO DA ULTRASSONOGRaFIA NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE MICROCEFALIA UTILIZANDO A CURVA DE HADLOCK NO CONTEXTO DA EPIDEMIA DE ZIKA VíRUS

Objetivo: Comparar o desempenho do método utilizado atualmente para o diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia no período pré-natal, o Escore z (considerado padrão-ouro), com a curva de Percentis (mais utilizada na prática clínica). **Material e Método:** Foram selecionadas gestantes que fizeram seus exames ultrassonográficos de pré-natal em uma clínica privada de Curitiba. As medidas da circunferência craniana fetal foram avaliadas qualitativamente. Também foram classificadas conforme a sua distribuição na curva proposta por Hadlock et al., segundo os Percentis e Escore z, em suspeitas de microcefalia de acordo com 4 critérios (medidas abaixo do 5º Percentil; medidas abaixo do 2º Percentil; medidas de 2 DP abaixo da média esperada para a idade gestacional e medidas a 3 DP abaixo da média esperada para a idade gestacional). As medidas que não se enquadravam nesses critérios foram consideradas normais. Um questionário foi aplicado às gestantes para determinar se a suspeita ou a ausência de suspeita de microcefalia eram confirmadas após o parto. **Resultados:** Foram analisados 1683 exames ultrassonográficos de 400 gestantes, realizados nos 2º e 3º trimestres da gravidez, sendo 640 (38%) no 2º trimestre e 1043 (62%) no 3º trimestre. Ao se adotar o limiar de -3DP da média para a idade gestacional, em 0,9% dos exames o feto foi considerado microcéfalo; utilizando o corte de -2DP o valor foi de 4,2% exames positivos para microcefalia; com medidas abaixo do 2º percentil foram 3,9% e abaixo do 5º percentil foram 8%. Nenhum dos fetos da amostra teve a suspeita de microcefalia confirmada após o parto. A especificidade variou de 92 a 99,1% (para corte abaixo do 5º percentil e abaixo de 3DP, respectivamente). Foi encontrada diferença significativa ($p < 0,001$) entre os dois trimestres quanto à proporção de casos suspeitos de microcefalia. **Conclusão:** Utilizar a curva de Percentis para suspeitar de microcefalia fetal aumenta a probabilidade de falsos positivos. Apesar do critério de corte da circunferência craniana em “abaixo do 2º percentil” e em “-2DP” apresentarem eficácia semelhante no diagnóstico de microcefalia, é o Escore z que deve ser utilizado para diagnosticar essa anomalia.

Descritores: Microcefalia; Ultrassonografia Pré-natal; Infecção Congênita; *Zika Vírus*; Circunferência craniana.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PERFORMANCE OF THE PRENATAL DIAGNOSIS OF MICROCEPHALY USING THE HADLOCK CURVE IN THE ZIKA VIRUS EPIDEMY CONTEXT

Purpose: To compare the performance of the currently method used for the ultrasonographic diagnosis of prenatal microcephaly, the z-score (considered gold standard), with the percentis curve (most used in clinical practice). **Material and Method:** were selected pregnant women who performed their prenatal ultrasound exams in a private clinic in Curitiba, Brazil. Measurements of fetal head circumference were qualitatively evaluated. They were also classified according to their distribution in the curve proposed by Hadlock et al, according to the percentiles and z-score, in suspected microcephaly according to 4 criteria (measures below the 5th percentile, measures below the 2nd percentile; measures 2 SD below the expected average for gestational age, and measures 3 SD below the expected average for gestational age). Measures that did not meet these criteria were considered normal. A questionnaire was applied to pregnant women to determine whether the suspicion or absence of suspected microcephaly was confirmed after birth. **Results:** A total of 1683 ultrasound exams of 400 pregnant women performed in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy were analyzed, 640 (38%) in the 2nd trimester and 1043 (62%) in the 3rd trimester. When adopting the threshold -3SD below average for gestational age, in 0.9% of the exams the fetus was considered microcephalus; using the threshold of -2SD, the result was 4.2% positive for microcephaly; 3.9% had measures below the 2nd percentile, and 8% below the 5th percentile. None of the fetuses in the sample had the suspected microcephaly confirmed after delivery. The specificity varied from 92 to 99.1% (for threshold below the 5th percentile and below -3SD, respectively). A significant difference ($p < 0.001$) was found between the two trimesters regarding the proportion of suspected cases of microcephaly. **Conclusion:** To use the Percentis curve to suspect fetal microcephaly increases the propability of false positives. Although the cranial circumference at "below the 2nd percentile" and at "-2DP" have similar efficacy in the ultrasound diagnosis of microcephaly, it is the z score that should be used to diagnose this anomaly.

Key words: Microcephaly; Ultrasonography, Prenatal; Congenital Infection, Zika Virus, Cephalometry.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	FREQUÊNCIAS DE EXAMES COM RESULTADOS DE ACORDO COM AS CLASSIFICAÇÕES "NORMAL" E "SUSPEITA" (N = 1686)	41
TABELA 2 –	ESTIMATIVAS DE ESPECIFICIDADE E PROBABILIDADE DE FALSO POSITIVO DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS Dagnósticos DE MICROCEFALIA FETAL (N=1683).....	42
TABELA 3 –	PERFORMANCE DOS 4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MICROCEFALIA (N=1686).....	43

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – CALCIFICAÇÕES CEREBRAIS EM FETOS COM ZIKV	26
FIGURA 2 – HIDROCEFALIA E CALCIFICAÇÕES RETROORBITAIS EM FETOS COM ZIKV	26
FIGURA 3 – RNM: FETO COM MICROCEFALIA POR INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKV	27
FIGURA 4 – RECÉM-NATO COM MICROCEFALIA CAUSADA POR ZIKV	27
FIGURA 5 – SELEÇÃO DA AMOSTRA PARA REALIZAÇÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA DO PRESENTE ESTUDO.....	33
FIGURA 6 – METODOLOGIA DA MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA	34
FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA COMPARADA A CURVA DE HADLOCK.....	40
FIGURA 8 – COMPARAÇÃO DA ESPECIFICIDADE DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA	44
FIGURA 9 – COMPARAÇÃO DA PROBABILIDADE DE FALSOS POSITIVOS DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA.....	44
FIGURA 10 – COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA ..	45
FIGURA 11 – COMPARAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA.....	45
FIGURA 12 – PROPORÇÕES DOS CASOS SUSPEITOS DE MICROCEFALIA ENTRE O SEGUNDO E TERCEIRO TRIMESTRES.....	46
FIGURA 13 – REPRESENTAÇÃO DAS MEDIDAS DA CC EM UM FETO DE 30 SEMANAS NOS PERCENTIS 50, 2 E EM -3 DP.	57
FIGURA 14 – REPRESENTAÇÃO DOS FALSOS POSITIVOS NO INTERVALO ENTRE P2 E -3DP E DAS MEDIDAS DA CC EM UM FETO COM 30 SEMANAS NOS PERCENTIS 50, 2 E EM -3DP.	58
FIGURA 15 - REPRESENTAÇÃO DAS MEDIDAS DA CC EM UM FETO COM 30 SEMANAS NOS PERCENTIS 50, 2 E EM -3D E -6DP.	59

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ETIOLOGIA: MICROCEFALIAS ASSOCIADAS À MALFORMAÇÕES.....	21
QUADRO 2 – ETIOLOGIA: MICROCEFALIAS NÃO ASSOCIADAS À MALFORMAÇÕES.....	22
QUADRO 3 – ACHADOS RELACIONADOS À MICROCEFALIA NAS INFECÇÕES CONGÊNITAS PELO CITOMEGALOVÍRUS, TOXOPLASMA GONDII E ZIKV.....	28

LISTA DE SIGLAS

-2DP	– Dois desvios-padrões abaixo da média
-3DP	– Três desvios-padrões abaixo da média
CC	– Circunferência craniana
CCN	– Comprimento cabeça nádega
CDC	– Center for Disease Control and Prevention
CMV	– Citomegalovírus
DBP	– Diâmetro biparietal
DOF	– Diâmetro occiptofrontal
DP	– Desvio padrão
DUM	– Data da última menstruação
ECLAM	– Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênicas
HCUFPR	– Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IC	– Índice de Confiança
IG	– Idade gestacional
MIC	– Microcefalia
MICF	– Microcefalia fetal
MS	– Ministério da Saúde
OMS	– Organização Mundial da Saúde
P	– Percentil
PC	– Perímetro cefálico
PFP	– Probabilidade de falso positivo
RCIU	– Restrição de crescimento intrauterina
RNA	– Ácido ribonuclêico
RNM	– Ressonância nuclear magnética
SINASC	– Sistema de Informação sobre nascidos vivos
SNC	– Sistema nervoso central
TORCH	– Toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes simplex
VPP	– Valor preditivo positivo
ZIKV	– <i>Zika Vírus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	INTRODUÇÃO	13
1.2	OBJETIVO GERAL	16
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	MICROCEFALIA – EPIDEMIOLOGIA.	18
2.2	MICROCEFALIA - DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	19
2.3	DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE MICROCEFALIA.	22
2.4	MICROCEFALIA - PROGNÓSTICO FETAL.	24
3	MATERIAL E MÉTODO	32
3.1	COLETA DE DADOS.	32
3.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA.	37
4	RESULTADOS	39
4.1	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS GERAIS DA AMOSTRA	39
4.2	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS ESCORE Z E PERCENTIL DA MEDIDA CC	40
	LEGENDA: DP- DESVIO –PADRÃO	41
4.3	PERFORMANCE DO EXAME DE ULTRASSOM NO DIAGNÓSTICO DE MICROCEFALIA	41
4.4	COMPARAÇÃO ENTRE OS 2 TRIMESTRES EM RELAÇÃO À SUSPEITA DE MICROCEFALIA	46
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO ENVIADO POR EMAIL ÀS PACIENTES	79
	APÊNDICE 2 - ARTIGO FORMATADO PARA PERIÓDICO PRENATAL DIAGNOSIS (ISSN: 0197-3851).	82
	ANEXO 1 - REFERÊNCIAS DA CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA PARA A IDADE GESTACIONAL (SEXO FEMININO) – INTERGROWTH 21ST	101
	ANEXO 2 - REFERÊNCIAS DA CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA PARA A IDADE GESTACIONAL (SEXO MASCULINO) – INTERGROTH 21	106
	ANEXO 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	111

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

Em outubro de 2015, o Ministério da Saúde (MS) foi acionado pela Secretaria de Saúde de Pernambuco após um aumento inesperado nos casos de microcefalia naquela região. Desde então, 8.039 casos suspeitos foram notificados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a) em todo o país, e foram 1.616 os casos confirmados de microcefalia e outras alterações do sistema nervoso sugestivos de infecção congênita. Tais números, associados a dados epidemiológicos, sugeriram uma possível relação causa-consequência com o surto de um então “novo” vírus circulante no Brasil: o *Zika Vírus* (ZIKV). Essa relação, posteriormente, foi confirmada por órgãos internacionais, como o CDC (STAPLES et al., 2016) (Centers for Disease Control and Prevention), e nacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; MLAKAR et al., 2016) através de relatos de casos onde foi identificado RNA do vírus no líquido amniótico de gestantes, cujos fetos tinham microcefalia, e da identificação de sequências do material genético do vírus em tecido cerebral de natimortos com a mesma alteração (MLAKAR et al., 2016a; OLIVEIRA MELO et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016). A epidemia, então estabelecida, justifica o dilema de saúde pública enfrentado pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a; MLAKAR et al., 2016a) sobre como agir diante dos crescentes casos suspeitos de microcefalia.

Excetuando as microcefalias constitucionais, que podem ter um desenvolvimento cognitivo normal, a microcefalia é um achado frequentemente associado à deficiência mental com prognóstico reservado (cerca de 90% dos casos (SANDRO et al., 2016)) e suas consequências à longo prazo dependem das anomalias cerebrais concomitantes. Trata-se de uma malformação congênita que pode ter origem familiar, em anormalidades cromossômicas e que já foi amplamente relacionada à ação de insultos externos no feto, como os processos infecciosos pelo Citomegalovírus, Herpes Vírus, vírus da Rubéola e *Toxoplasma gondii* (TORCHs) durante a gestação (PILU et al., 1962; MALINGER et al., 2002; MONTOYA et al,

2004; COUTO et al. 2004; RORMAN et al., 2006; ABUELO, 2007; STOLER-PORIA et al., 2010; WOODS et al., 2013; ALCANTARA et al. 2014).

A ação teratogênica desses agentes infecciosos é tão danosa ao cérebro que o desenvolvimento desse órgão é comprometido a ponto de afetar o crescimento do crânio. Assim, os recém-natos com microcefalia de origem infecciosa, que não evoluem para o óbito, exigem cuidados multidisciplinares trabalhosos na tentativa de diminuir as sequelas e estimular ao máximo o seu desenvolvimento (MCLEOD et al., 2009; VAZ et al., 2011). Para tanto, o diagnóstico precoce e antenatal da microcefalia (MIC) seria desejável para estabelecer possíveis condutas e preparar o casal para o nascimento de uma criança que precisará de cuidados específicos.

Por se tratar de um evento raro, não há na literatura estudos que analisem as alterações no crescimento evolutivo da circunferência craniana fetal. O método utilizado e difundido nos dias de hoje para acompanhar o desenvolvimento fetal é a ultrassonografia obstétrica, e apesar de usualmente superestimar o diagnóstico pré-natal da microcefalia, é ainda considerada o padrão-ouro disponível na prática clínica (HOLLANDER et al., 2000; WHO Child Growth Standards, 2003; STOLER-PORIA et al., 2010).

A microcefalia após o nascimento é definida como um perímetro cefálico muito abaixo do esperado para a idade e sexo. A sua suspeita pode ser levantada durante os exames ultrassonográficos do pré-natal e deve ser então confirmada após o parto. A maioria dos autores utiliza como critério diagnóstico de microcefalia fetal o Escore z (expressa um número de desvios-padrões abaixo da média para a idade gestacional), quando a medida da circunferência craniana (CC) fetal se encontra 2 ou mais desvios-padrão abaixo da média esperada para a idade gestacional (JEANTY et al., 1980; CHERVENAK et al., 1984). Apesar de o diagnóstico de microcefalia fetal (MICF) pelo Escore z já estar estabelecido na literatura, é a classificação das medidas na Curva de Percentis proposta por Hadlock que é diariamente aplicada nos laudos de ultrassonografias e na prática clínica dos obstetras em todo o país (HADLOCK, 1981; HADLOCK et al., 1982, 1984).

A curva de percentis de Hadlock é utilizada e padronizada em 100% dos aparelhos de ultrassonografia, diferentemente da curva de variação do desvio-padrão, a qual não consta em nenhum dos equipamentos de ecografia e por isso,

não é usada. A primeira curva, é mais adequada para avaliação de crescimento de bebês normais, que são a maioria dos casos, enquanto a última, é mais adequada para os casos de malformação, que não são comuns, e assim, seu uso não é habitual no dia a dia de quem faz os exames obstétricos.

Diante da elevação das notificações dos casos suspeitos de microcefalia associada à recente epidemia pelo ZIKV, muitas gestantes e obstetras começaram a sobrevalorizar as medidas cranianas nos laudos das ecografias pré-natais, gerando dúvidas e preocupações. Pessoas não habilitadas podem interpretar inadequadamente laudos em que o feto tem um crânio com medidas abaixo do 2º Percentil, por exemplo, o que poderá levantar suspeitas da anomalia, falsamente positivas, gerando um estresse excessivo, além de onerar serviços de saúde com exames complementares desnecessários.

Na prática clínica ainda há dificuldade para diferenciar um feto com microcefalia patológica de um feto com apenas uma cabeça pequena e portanto, o número de casos notificados, provavelmente é superestimado. Além disso, alguns autores acreditam que a busca ativa por um defeito específico acarretaria em um aumento de 2/3 do número de notificações ao SINASC (Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos) (VICTORA et al., 2016) e, portanto, a atual consciência da presente epidemia de infecções pelo ZIKV, intensificaria a procura de alterações do sistema nervoso e resultaria no incremento da sua notificação e excesso de diagnósticos (BUTLER, 2013).

De qualquer maneira, diante deste alarmante crescimento nos casos suspeitos notificados de MICF, torna-se ainda mais importante esclarecer às gestantes, obstetras e ultrassonografistas sobre a performance dos métodos diagnósticos utilizados atualmente, a fim de dar prosseguimento correto na investigação do feto com achados suspeitos. Além disso, não onerar os serviços de saúde com exames desnecessários, não preocupar a gestante e seus familiares com falsas suspeitas, ou ainda, nos países em que tal ato é permitido, não ofertar indevidas interrupções da gestação (LEIBOVITZ et al., 2013). O adequado uso das curvas de padrão de crescimento é essencial para a vigilância contínua nos casos de risco, como as infecções congênitas pelo ZIKV e TORCHs.

Assim, através da análise de exames realizados numa clínica privada em Curitiba, avaliou-se o desempenho dos métodos mais utilizados atualmente para o

diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia no período pré-natal: a variação do desvio-padrão e a curva de percentis de Hadlock, que é a mais utilizada na prática clínica.

Foram comparados os métodos entre eles e com o desfecho da gestação, para demonstrar se a suspeita de microcefalia levantada nas ultrassonografias de pré-natal utilizando apenas a medida do crânio é, ou não, confirmada após o nascimento.

1.2 OBJETIVO GERAL

Comparar o desempenho do método utilizado atualmente para o diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia no período pré-natal, o Escore z (considerado padrão-ouro), com a curva de Percentis (mais utilizada na prática clínica).

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Estimar o desempenho do valor de corte de $-3DP$ para diagnóstico de microcefalia;
- b) Avaliar se a qualidade das imagens utilizadas para a medida da circunferência craniana interfere no diagnóstico de microcefalia fetal;
- c) Definir se há diferença entre o 2º e 3º trimestres na proporção de exames que diagnosticam microcefalia fetal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MICROCEFALIA – EPIDEMIOLOGIA.

As malformações congênitas são responsáveis por aproximadamente 20% das mortes infantis, cerca de 8 mil mortes por ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). No contexto da vigilância de eventos raros, o termo adequado para a avaliação da sua ocorrência é a “prevalência”. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a palavra “incidência” não é adequada para descrever a ocorrência de anomalias congênitas, pois se refere a todos os novos casos e, no entanto, as malformações congênitas que são causa importante de abortamento, e os abortos espontâneos, não podem ser contados com precisão, seja por falta de notificação ou diagnóstico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b). No Brasil, as microcefalias são monitoradas por meio do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) que, para um esperado de 3% (BUTLER, 2013), registra cerca de 1% de defeitos congênitos em nascidos vivos ao ano, o que corresponde ao registro de cerca de 28 mil casos.

No ano de 2015, até o boletim da semana epidemiológica 46/2015 emitido pelo Ministério da Saúde (MS), foram registrados no SINASC mais de 23 mil casos de anomalias. Análises recentes demonstraram que em 2015 houve um aumento expressivo na prevalência de microcefalia ao nascer, especialmente nos meses de outubro e novembro. Além disso, foram consolidadas importantes evidências que corroboram o reconhecimento da relação entre a presença do surto do ZIKV e a ocorrência do aumento de microcefalias no país (COX et al., 2006; BUTLER, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a; SCHULER-FACCINI et al., 2016; MLAKAR et al., 2016b).

No Brasil, corrigindo-se as tendências sazonais, a prevalência de microcefalia congênita é de 1,98/10.000 nascimentos, com IC 95% (1,48-2,27) (VICTORA et al., 2016), segundo o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAM). No ano 2000, de acordo com o SINASC, a prevalência de microcefalia ao nascer no Brasil foi de 5,5 casos/100 mil nascimentos, 5,7 casos/100 mil nascimentos em 2010 e em 2015 chegou a 12,5 casos/100 mil.

Os dados do SINASC mostram que houve um aumento na prevalência de microcefalia ao nascer no Brasil. Observou-se um incremento de quase 2 vezes no número de casos de microcefalia entre 2014 e 2015, que se mostra concentrado na região Nordeste, sendo que Pernambuco é o estado mais afetado e Sergipe é o que apresenta a maior prevalência ao nascimento.

Segundo o MS, até 16 de abril de 2016, foram notificados 7.150 casos suspeitos de microcefalia relacionada à infecção pelo ZIKV, distribuídos em 1.348 (24,2%) dos 5.570 municípios brasileiros. Dos 7.150, 3.409 casos foram investigados e classificados, sendo 1.168 confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita e 2.241 descartados. Do total notificado, permaneciam em investigação até então 52,3% dos casos de recém-nascidos vivos, natimortos, abortamentos ou fetos com microcefalia e/ou malformação do SNC (CIEVS - PARANÁ, 2016).

Desde outubro de 2015, período no qual inicialmente observou-se o aumento nos casos de microcefalia, mais de 8 mil casos suspeitos foram notificados e a microcefalia se tornou um grande desafio de saúde pública. Até outubro de 2016 essa malformação não era uma doença de notificação compulsória, e por isso, acredita-se que até a data citada era ainda maior o número casos do que o notificado. No Paraná, até a semana epidemiológica 16/2016, 2 casos de microcefalia relacionados a infecções congênitas foram confirmados.

2.2 MICROCEFALIA - DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO.

Microcefalia é definida como uma alteração no tamanho da cabeça, que neste caso, está anormalmente pequena (ABUELO, 2007). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a medida do crânio é feita através do Perímetro Cefálico (PC), que deve ser realizada durante a primeira semana de vida (entre pelo menos 24 horas após o nascimento até 6 dias e 23 horas), por meio de técnica e equipamentos padronizados (WHO Child Growth Standards, 2003). Consideram-se portadores de microcefalia aqueles recém-nascidos em que o PC apresente medida menor que dois desvios-padrões abaixo da média (-2DP) específica para o sexo e idade gestacional. Nos casos em que a medida está menor que três desvios-

padrões (-3DP) a microcefalia é considerada grave (GUIDELINE, 2016; PAPAGEORGHIU et al., 2016).

A palavra microcefalia não se refere a uma doença específica, trata-se de um termo descritivo que faz parte de um diagnóstico maior (PERSUTTE, 1998; WOODS; PARKER et al., 2013). Este achado clínico infere que, o tamanho reduzido do crânio é consequente à diminuição significativa do volume do encéfalo. A microcefalia pode ser isolada, quando o cérebro está morfologicamente normal (microcefalia vera), ou associada a outras anomalias (principalmente do sistema nervoso central) e é classificada segundo sua etiologia em primária e secundária.

A classificação de microcefalia em primária e secundária é divergente na literatura: alguns autores consideram primária a microcefalia diagnosticada antes do parto, decorrente de uma falha no processo de neurogênese; e a secundária como uma condição em que o crânio é do tamanho esperado ao nascimento e a microcefalia surge durante a infância (WOODS, 2004; WOODS; PARKER, 2013). No entanto, a classificação mais utilizada (e que foi adotada no presente estudo) é a que define microcefalia primária como a decorrente de causas genéticas e a secundária originada por causas adquiridas (PERSUTTE, 1998; STOLER-PORIA et al., 2010). Nesta última, os fatores externos são responsáveis por injúria tão importante ao cérebro que seu crescimento é comprometido ao ponto de afetar o tamanho do crânio.

São diversas e raras as causas da microcefalia (QUADROS 1 e 2), as síndromes de herança autossômica recessiva, as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 22 e a Síndrome do *Cri du Chat* (deleção parcial do braço curto do cromossomo 5) (PILU et al., 1990) são exemplos mais citados das causas genéticas ou primárias. As microcefalias secundárias podem ser decorrentes de eventos isquêmicos intrauterinos causando cistos porencefálicos; causadas por fenilcetonúria materna, desnutrição grave, hipotireoidismo não tratado; pela exposição a teratógenos sendo o exemplo mais frequente a ingestão de bebidas alcoólicas durante a gestação; e dentre as causas mais comuns estão as infecções congênitas pelo Citomegalovírus, vírus Herpes simplex 1 e 2, vírus da Rubéola e pelo *Toxoplasma gondii*, as TORCHs, (PILU et al., 2010; WOODS; PARKER, 2013; ALCANTARA; O'DRISCOLL, 2014), e recentemente, pelo ZIKV (SCHULER-FACCINI et al., 2010; BESNARD et al., 2014; GUILLEMETTE-ARTUR et al., 2016; SÉRGIO et al., 2016).

QUADRO 1 - ETIOLOGIA: MICROCEFALIAS ASSOCIADAS À MALFORMAÇÕES

MICROCEFALIA ASSOCIADA A MALFORMAÇÕES	
<p>A) Genéticas</p> <p>1. <i>Aberrações cromossômicas</i> Sd. de Down Trissomia do 13 Trissomia do 18 Trissomia do 22 Síndrome 4p- <i>Cri du Chat</i> (Síndrome 5p-) Síndrome 18p- Síndrome 18q</p> <p>2. <i>Defeitos de um único gene</i> Síndrome Bloom (AR) Síndrome Borjeson-Forsman-Lehmann (XLR) Síndrome Cockayne (AR) Síndrome DeSanctis-Cacchione (AR) Síndrome Dubowitz (AR) Pancitopenia de Fanconi (AR) Hipoplasia dérmica foca (XLD) Incontinência pigmentar (XLD) Síndrome Lisencefalia (AR) Síndrome de Meckel-Gruber (AR) Síndrome de Menkes (XLR) Síndrome de (AR) Seckelbird-headed dwarfism (AR) Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (AR)</p>	<p>B) Ambientais</p> <p>1. <i>Infecções congênitas</i> Citomegalovírus Herpes vírus HIV Rubéola Sífilis Toxoplasmose <i>Zika vírus</i></p> <p>2. <i>Exposições a químicos e drogas durante o pré-natal</i> Síndrome fetal alcoólica Síndrome fetal hidantônica Síndrome fetal aminopterina Fenilcetonúria materna</p> <p>3. <i>Traumas disruptivos, lesões vasculares</i></p> <p>C) Etiologia Desconhecida</p> <p>1. <i>Síndromes reconhecidas</i> Síndrome DeLange Síndrome Johanson-Blizzard Síndrome Langer-Giedion Síndrome Rubenstein-Taybi Síndrome Williams</p> <p>2. <i>Combinações indefinidas</i></p>

Adaptado de PASSEMARD et al., 2013.

QUADRO 2 – ETIOLOGIA: MICROCEFALIAS NÃO ASSOCIADAS À MALFORMAÇÕES

MICROCEFALIA SEM MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS	
<p>A) Genéticas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Microcefalia primária (AR)</i> 2. <i>Síndrome de Paine (XLR)</i> 3. <i>Doença de Alpers (AR)</i> 4. <i>Erros inatos do metabolismo</i> <ul style="list-style-type: none"> Desordens no metabolismo do ácido fólico (AR) Hiperlisinemia (AR) Acidemia Metilmalônica (AR) Fenilcetonúria (AR) 	<p>B) Ambientais</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Exposição a radiação pré-natal</i> 2. <i>Desnutrição fetal</i> 3. <i>Trauma ou hipóxia perinatal</i> 4. <i>Infecções pós-natais.</i> <p>C) Síndrome Happypuppet de etiologia desconhecida</p>

Adaptado de: PASSEMARD et al. (PASSEMARD et al., 2013)

2.3 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE MICROCEFALIA.

A microcefalia é definida como uma circunferência craniana muito abaixo do esperado dos valores considerados normais para idade e sexo. Nos casos das microcefalias congênitas a suspeita deve, preferencialmente, ser levantada durante os exames ultrassonográficos do pré-natal e a malformação será confirmada, ou não, após o nascimento através da medida do perímetro cefálico.

O diagnóstico da microcefalia fetal (MICF), baseia-se na medida da circunferência craniana (CC) (LEIBOVITZ et al., 2006), essa medida é realizada rotineiramente para realização da biometria fetal. No primeiro trimestre de gravidez a biometria é utilizada para definição da idade gestacional, já no segundo e terceiro trimestres, objetiva a avaliação do crescimento fetal (HADLOCK et al., 1984; LOUGHNA et al., 2009; ASSIS et al., 2014).

A técnica para a medida da circunferência craniana foi proposta por Jeanty (JEANTY et al., 1984) através da fórmula: $CC=1,62(DBP+DOF)$, onde o diâmetro biparietal (DBP) é medido com uma linha reta que inicia no bordo de fora do crânio até o bordo interno do crânio, e o diâmetro occipitofrontal (DOF) através da distância entre o meio do eco sonoro do osso. Na prática clínica, utiliza-se ainda a adaptação posterior desse método utilizando uma elipse estabelecida nos bordos externos do crânio (HADLOCK et al., 1982, 1984; PAPAGEORGHIU et al., 2016).

Existem poucos dados sobre a precisão da estimativa da CC pelo ultrassom em comparação com o PC pós-natal. A performance dos gráficos de crescimento fetal comumente utilizados para o diagnóstico MICF é considerada baixa (LEIBOVITZ et al., 2013), embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças estatisticamente significantes entre as medidas pré e pós natais (DETER et al., 1982). As publicações dos nomogramas consagrados para a avaliação do crescimento do crânio fetal datam da década de 80 e foram baseadas em estudos com reduzidas coortes de fetos.

As publicações da curva de Hadlock, utilizada amplamente como padrão para estabelecer a idade gestacional do feto e avaliar seu crescimento, datam de 1982 a 1984. A amostra utilizada para compor essa curva foi de aproximadamente 400 fetos, filhos de mulheres caucasianas e de classe média (mais de 95% das gestantes). Os padrões foram definidos por semanas de gravidez (por exemplo: 15 semanas, 16 semanas...) e em cada idade gestacional o número de fetos foi variado, apenas 10 fetos para 25 e 30 semanas, e em outras idades gestacionais, a amostra foi ainda menor. De qualquer maneira, é essa a curva que baseia as referências de crescimento fetal utilizadas pelos obstetras de todo o mundo, classificando as medidas em *percentis de Hadlock*. Para a OMS, geralmente as medidas abaixo do 10º ou 5º percentil são consideradas abaixo do esperado, dependendo do critério avaliado. Nos aparelhos de ultrassom, a curva mínima sinalizada é a do 2º percentil. Assim, os percentis parecem ser suficientes para diagnosticar bebês com pequenos distúrbios de crescimento ou acompanhar gestações nomais.

Nos casos de alterações mais graves, como a microcefalia, torna-se difícil fazer um acompanhamento evolutivo nas medidas que encontram-se abaixo da curva do 2º percentil, nesses casos, a curva em variações de desvio padrão (Escore Z) seria mais adequada.

O diagnóstico precoce da microcefalia seria desejável para estabelecer condutas e preparar o casal para o nascimento de uma criança que precisará de cuidados multidisciplinares específicos, visto que se trata de uma desordem fetal, que em 90% dos casos resulta em um prognóstico ruim. Infelizmente, a eficácia e os critérios dos métodos diagnósticos utilizados atualmente ainda são confusos e se desconhece a idade gestacional ideal para um diagnóstico confirmatório ou excludente de MICF, pois além de baixo valor preditivo positivo (VPP), uma

biometria normal no segundo trimestre de gestação por exemplo, não exclui a possibilidade desta alteração se desenvolver mais tardiamente (BROMLEY; BENACERRAF, 1995).

A controvérsia na definição de MICF entre o período pré e pós-natal torna difícil o aconselhamento familiar. A maioria dos autores define microcefalia fetal através do Escore z (expressa a variação dos desvios-padrões em relação à média esperada para a idade gestacional): quando a medida da circunferência craniana encontra-se 2 ou mais de 2 desvios padrões abaixo da média (≤ -2 DP).

Jeanty e cols., em 1984, acompanharam longitudinalmente 45 gestantes voluntárias para definir as medidas consideradas normais para cada idade gestacional (JEANTY et al, 1984). Chervenak e cols., neste mesmo ano, utilizaram os padrões de medida da CC definidos por Jeanty para avaliar o desfecho pós parto de fetos com suspeita de microcefalia ao ultrassom (CHERVENAK et al., 1984; JCHERVENAK et al., 1987; ROTTEM; CHERVENAK, 1990). Foi então estabelecido um valor de corte para o diagnóstico MICF: CC igual ou abaixo de 3 desvios padrões da média (≤ -3 DP). Usando este *cut-off* de três ou mais de três desvios padrões abaixo da média para definir um feto como um caso suspeito de microcefalia, estabelece-se que a incidência da doença na população em geral seria de 0,1%. Este índice é consistente com observações epidemiológicas e atinge o objetivo desta definição, que seria identificar os fetos com alto potencial de retardo mental (PERSUTTE, 1998).

2.4 MICROCEFALIA - PROGNÓSTICO FETAL.

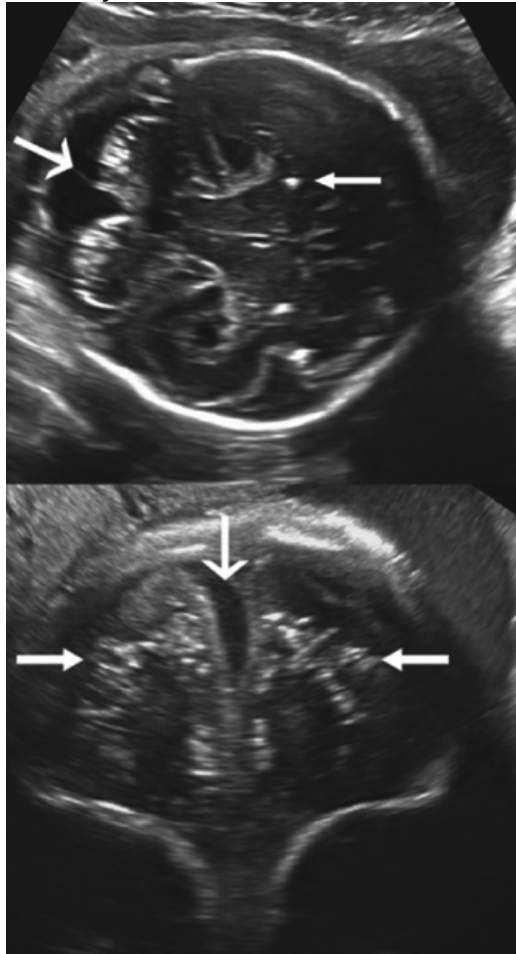
Principalmente nos casos em que a microcefalia é secundária a injúrias externas, observam-se alterações estruturais do SNC associadas à diminuição do tamanho do crânio. Isso acontece devido a migração, proliferação e organização neuronal que ocorrem durante a gestação (BROMLEY; BENACERRAF, 1995) e qualquer fator externo que atue danosamente no feto durante este processo pode ocasionar alterações na estrutura cerebral. Nos casos das infecções congênitas são frequentes os problemas no desenvolvimento cerebral e incluem assimetrias, macrogíria, paquigíria e atrofia dos gânglios da base. Os ventrículos laterais e espaço subaracnóide podem estar aumentados devido à atrofia do córtex e a

diminuição na arborização dendrítica também já foi descrita (PILU et al., 2001; WOODS, 2004; MARGONATO et al., 2007; BONALUMI et al., 2011; PASSEMARD et al., 2013).

No contexto da infecção congênita pelo ZIKV, a literatura descreve o neurotropismo do vírus e sua ação destrutiva no SNC (MYSOREKAR et al., 2016), a qual causaria falha ou redução na neurogênese. Os estudos sobre o surto do ZIKV na Polinésia Francesa em 2013 (HANCOCK et al., 2014) estimam que o risco de microcefalia devido a infecção ZIKV no primeiro trimestre da gravidez é de aproximadamente 0,95%.

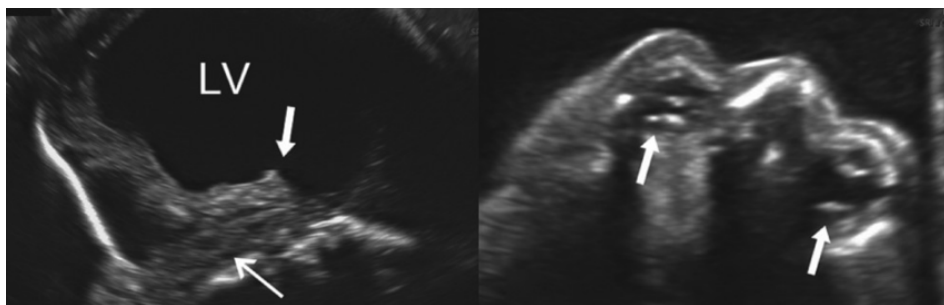
A microcefalia com formato incomum do crânio, característicos da síndrome congênita do ZIKV, provavelmente é resultante da descompressão do crânio pela atrofia cerebral, ou pela regressão de uma ventriculomegalia anterior, que causam o cavalgamento dos ossos cranianos e um aparente excesso de pele da cabeça. As calcificações cerebrais, diferentemente da infecção pelo Citomegalovírus e *Toxoplasma g.*, se acumulam no parênquima cerebral (junção da matéria branca e cinzenta) (FIGURAS 1 a 4), enquanto naquelas TORCHs clássicas as calcificações são periventriculares e corticais. Outros achados incluem anormalidades de corpo caloso, cistos periventriculares, anormalidades nos sulcos girais (lissencefalia, paquigiria, e/ou polimicrogiria) (MALINGER et al., 2003; CAPOBIANGO et al., 2014; TEISSIER et al., 2014; GUILLEMETTE-ARTUR et al., 2016; OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016).

FIGURA 1 - CALCIFICAÇÕES CEREBRAIS EM FETOS COM ZIKV



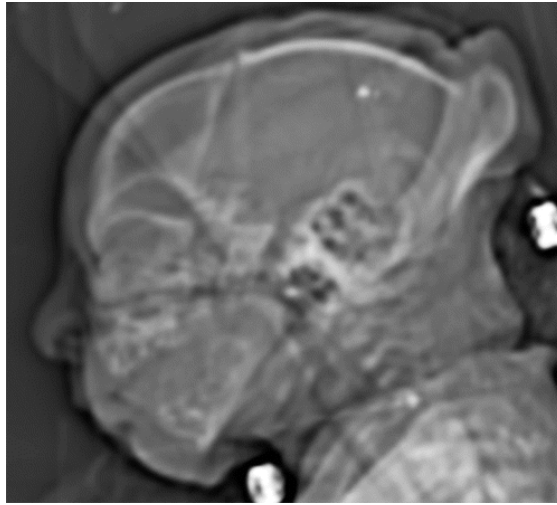
FONTE: MALINGER E COLS., 2015

FIGURA 2 - HIDROCEFALIA E CALCIFICAÇÕES RETROORBITAIS EM FETOS COM ZIKV



FONTE: MALINGER E COLS., 2015.

FIGURA 3 – RNM: FETO COM MICROCEFALIA POR INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKV



FONTE: OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016

FIGURA 4 – RECÉM-NATO COM MICROCEFALIA CAUSADA POR ZIKV



FONTE: OLIVEIRA – SZEJNFELD et al., 2016

Portanto, a associação da microcefalia com outras anomalias (QUADRO 3) pode ajudar no diagnóstico pré-natal deste achado. Na ausência de alterações na CC, as alterações estruturais do cérebro aumentam a chance de o feto desenvolver microcefalia justificando a realização de exames em um intervalo menor de tempo do que o recomendado.

QUADRO 3 – ACHADOS RELACIONADOS À MICROCEFALIA NAS INFECÇÕES CONGÊNTAS PELO CITOMEGALOVÍRUS, TOXOPLASMA GONDII E ZIKV

Agente	Achados ultrassonográficos no SNC	Achados ultrassonográficos fora do SNC	Achados pós-natais
CMV	Calcificações periventriculares*, paquigiria.	Ascite, RCIU, cardiomegalia.	Perda auditiva sensorial, hepatoesplenomegalia, retardo mental, incapacidade motora, icterícia, trombocitopenia, anemia, coriorretinite, convulsões e óbito.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ventriculomegalia*, pencefalia, calcificações intracranianas, (macrocefalia).	RCIU, ascite, calcificações intrahepáticas.	Coriorretinite, estrabismo e cegueira; anemia, hepatoesplenomegalia, icterícia e trombocitopenia.
ZIKV	Calcificações cerebrais corticais e subcorticais, tálamos e núcleos da base; alterações ventriculares, alterações de fossa posterior (hipoplasia de cerebelo, aplasia ou hipoplasia do vermis cerebelar), agenesia ou hipoplasia de corpo caloso, paquigiria, lisencefalia.	RCIU, hidropsia, malformações de membros (artrogripose).	Anormalidades maculares e de nervo óptico, coriorretinites.

NOTA: * ACHADOS MAIS PREVALENTES

FONTE: (SCHULER-FACCINI L, et al., 2015; WELLER et al., 1962; AHLFORS et al., 1986; SEVER et al., 1988; YAMAMOTO, 1999; MONTOYA; LIESENFELD, 2004; COUTO; LEITE, 2004; JOHANSSON et al., 2010; BONALUMI et al., 2011; TEISSIER et al., 2014; CAPOBIANGO et al., 2014; CHAUDHRY et al., 2014; ARTICLE, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b; MLAKAR et al., 2016a; NAING et al., 2016; OLIVEIRA MELO et al., 2016; SANDRO et al., 2016; SÉRGIO et al., 2016; BRASIL et al., 2016; MELO et al., 2016)

Fetos microcéfalos podem ter medidas cranianas normais durante o segundo trimestre e desta maneira, o diagnóstico de MICF não pode ser excluído pela biometria normal nos exames de rotina desse período, como a ultrassonografia morfológica (BROMLEY; BENACERRAF, 1995; LE RAY et al., 2004). As anomalias decorrentes das TORCHs, por exemplo, têm uma característica progressiva e as lesões podem surgir com o passar da gravidez e inclusive após o parto (TEISSIER et al., 2014).

Mesmo muitos estudos definindo o tamanho da cabeça como critério diagnóstico da MICF, ainda não se sabe qual a idade gestacional ideal para o diagnóstico e quando e quais critérios podem ser aplicados para excluir definitivamente a microcefalia, principalmente em casos de risco como as infecções congênitas. Assim, o diagnóstico de MICF frequentemente é possível apenas no terceiro trimestre e na suspeita ultrassonográfica sugere-se complementação com RNM do feto para se certificar da malformação e possíveis alterações associadas.

As doenças intracranianas fetais, justamente por estarem relacionadas a diversas enfermidades e síndromes que podem resultar em retardo mental e prognóstico ruim, são uma entidade desafiante para o médico ultrassonografista. As limitações da penetração sonora inerentes ao método podem dificultar a visualização das estruturas ou simular alterações, como por exemplo os artefatos sonoros e as sombras causadas pela calota craniana, além da apresentação fetal (DETER et al., 1982; LE RAY et al., 2004; MELAMED et al., 2011). Um diagnóstico ou uma suspeita diagnóstica errônea de uma anomalia como essa podem ocasionar um imenso transtorno psicossocial para a família. Atualmente, a triagem ultrassonográfica e as sorologias maternas no pré-natal devem detectar a maioria das malformações, porém, ainda há um número relativamente grande de crianças que são diagnosticadas como portadoras de anomalias cerebrais apenas após o nascimento (MALINGER et al., 2002).

O momento do início da redução da CC é fundamental para determinar o prognóstico fetal. Se a microcefalia é detectada antes das 20 semanas de gravidez, geralmente resultam no terceiro trimestre medidas menores ou iguais a 8 desvios padrões abaixo da média esperada para a idade gestacional; nesses casos espera-se um elevado risco de malformações cerebrais bem como um retardo neurológico grave (WOODS, 2004; STOLER-PORIA, S. et al., 2010; STOLER-PORIA, SHIRI et

al., 2010; WOODS; PARKER, 2013), portanto, considera-se que quanto menor a cabeça mais severas as sequelas no feto. No entanto, como dito, na maioria dos casos as medidas estão normais no segundo trimestre, e assim, quando se suspeita de microcefalia ao ultrassom a exploração das estruturas cerebrais é imprescindível, estando alterada em mais de 50% dos casos.

O risco de retardo mental no intervalo entre -2DP e -3DP ainda é controverso e torna difícil o aconselhamento familiar.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 COLETA DE DADOS.

Trata-se de estudo observacional, transversal e retrospectivo. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do HC UFPR sob o parecer de número: 1.776.563 (ANEXO 3).

Foram selecionadas gestantes que realizaram exames ultrassonográficos do pré-natal em uma mesma clínica privada de Curitiba-PR (Fetalmed), no período de março de 2011 a março de 2015. Os exames foram realizados por dez médicos especializados em Medicina Fetal, em aparelhos Voluson 730 Expert (GE - General Electric), com transdutores transabdominais convexos e volumétricos.

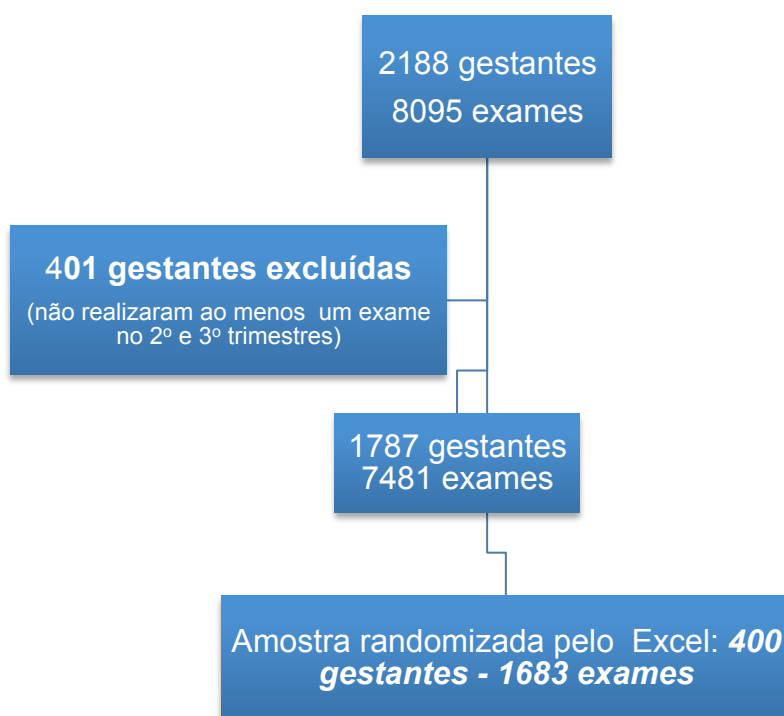
Foram incluídas no trabalho as pacientes com gestação única que realizaram no mínimo um exame ecográfico obstétrico no segundo e um exame no terceiro trimestre de gravidez, entre as idades gestacionais de 16 a 40 semanas. Considerou-se o início do terceiro trimestre a partir de 189 dias de gestação.

Foram excluídas pacientes com gestações múltiplas, fetos com alterações no parênquima do Sistema Nervoso Central diagnosticáveis por ultrassonografia (hidrocefalia, calcificações intracranianas, malformações da fossa posterior, defeitos de fechamento do tubo neural e encefalocelos) e os casos de óbitos fetais. As gestações deveriam ser bem datadas, sendo a idade gestacional definida pela medida do comprimento cabeça-nádegas (CCN) através de ultrassom de até 13 semanas e 6 dias ou pela data da última menstruação (DUM) se a idade gestacional era compatível com a medida do CCN com diferença de até 4 dias para mais ou para menos, quando comparada ao ultrassom de primeiro trimestre.

A partir da amostra inicial de 8095 exames, 401 gestantes foram excluídas por não terem realizado pelo menos um exame no segundo e um exame no terceiro trimestre, totalizando uma amostra de 1787 gestantes, que realizaram 7481 exames.

Para realizar a análise estatística foram selecionadas randomicamente 400 gestantes (como uma amostra representativa de todas as gestantes) através da função =RAND()¹ do Microsoft Excel 2011, versão 14.0.0 (FIGURA 5).

FIGURA 5 – SELEÇÃO DA AMOSTRA PARA REALIZAÇÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA DO PRESENTE ESTUDO.



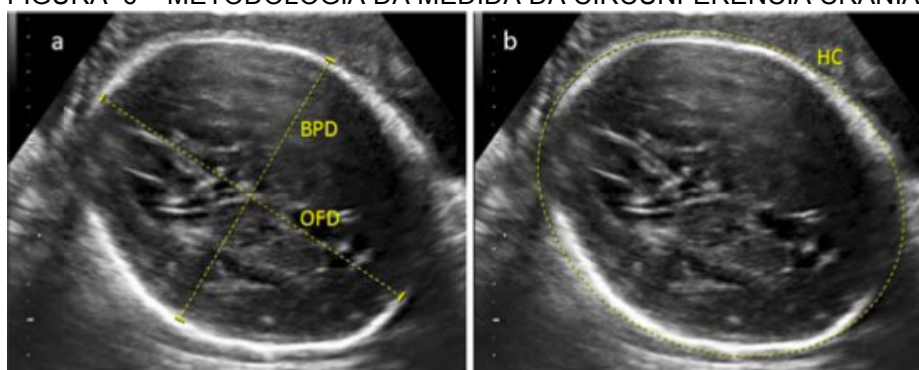
A realização da medida da Circunferência Craniana (CC) é padronizada e segue o método descrito por Jeanty (JEANTY et al., 1984). As imagens dos exames foram coletadas no banco de imagens do sistema *on-line* de laudos utilizado pela clínica (*Cliniworks* - desenvolvido pela *Microdev Software*).

A FIGURA 6 ilustra a metodologia utilizada para a medida da CC: no quadro (a) a técnica desenvolvida por Jeanty (JEANTY et al. 1984) e utilizada por Chevernak et al (CHERVENAK et al., 1984).

¹ Fórmula que gera um número real aleatório entre a e b [=RANDOM()*(b-a)+a].

O diâmetro biparietal (DBP) é medido com uma linha que inicia no bordo de fora do osso parietal do feto até o bordo interior do outro osso parietal, e o diâmetro occipitofrontal (DOF) através da distância entre o meio do eco sonoro do osso. A circunferência do crânio é calculada pela fórmula: $HC=1,62(DBP+DOF)$. O Quadro (b) demonstra a medida através de uma elipse, estabelecida nos bordos externos do crânio (PAPAGEORGHIU et al., 2016).

FIGURA 6 – METODOLOGIA DA MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA



FONTE: LEIBOVITZ E COLS., 2013

As imagens utilizadas para avaliar a medida da CC, foram classificadas qualitativamente, conforme padrão pré estabelecido e consolidado na literatura (SALOMON, 1991). As imagens para obtenção da medida da CC devem conter as seguintes características: a imagem da cabeça deve ocupar 50% ou mais da tela, o cerebelo e ventrículos laterais não devem ser visualizados, o tálamo e cavum do septo pelúcido devem estar presentes no corte obtido e os *calipers*² e linhas da elipse posicionados adequadamente (CHITTY et al., 1994). Na presença de cada critério somava-se um ponto podendo cada imagem obter um total de 6 pontos ao máximo (imagem completamente adequada) e no mínimo 0 pontos (imagem

² Caliper: dispositivo do aparelho de ultrassonografia usado para medir através de uma linha a distância entre dois lados opostos de uma estrutura. As pontas da linha, são os calipers, que devem ser posicionados pelo profissional nos pontos selecionados e a distância lida entre eles é medida, como uma régua, pelo aparelho de ultrassom.

completamente inadequada). Os avaliadores das imagens foram submetidos a um treinamento para padronização da auditoria de imagens. Cada avaliador analisou sequencialmente grupos de dez imagens para cada parâmetro (polo cefálico, abdome e fêmur). Foi realizada correlação de Kendall tau-b para avaliar a confiabilidade das observações obtidas, classificados como excelentes os valores obtidos acima de 0,8.

A equação utilizada para prever a CC com menor desvio da média utilizada foi elaborada por Hadlock, (sendo CC a circunferência craniana e IG sigla para Idade Gestacional):

$$CC = -11.48 + 1.56 * IG - 0,0002548 * IG^3; DP = 1 \text{ cm}, r^2 = 98,1\%$$

A medida da CC de cada exame foi classificada na curva proposta por Hadlock et al (HADLOCK, 1981; HADLOCK et al.1982, 1984; SNIJDERS RJM, 1984) e avaliada por Percentis e Escore z. O Escore z foi determinado como a diferença entre o valor medido e o valor médio considerado para a idade gestacional (em centímetros), dividido pelo desvio-padrão, que é padronizado em 1. O percentil foi baseado na distribuição normal na curva pré-estabelecida por Hadlock (HADLOCK et al., 1984).

Os exames foram divididos em 2 grupos (realizados no segundo trimestre e no terceiro trimestre) e as medidas classificadas em suspeitas de microcefalia de acordo com 4 critérios, sendo os 2 últimos (c e d), limites que definem o diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia segundo a literatura (CHERVENAK et al., 1984; HADLOCK FP, DETER RL, HARRIST RB, 1984):

- a) medidas abaixo do 5^o. Percentil;
- b) medidas abaixo do 2^o. Percentil;
- c) medidas 2 Desvios Padrões abaixo da média esperada para a idade gestacional;
- d) medidas 3 Desvios Padrões abaixo da média esperada para a idade gestacional;

O primeiro critério (abaixo do 5º percentil) foi optado por ser habitualmente a referência mínima considerada como normal para a OMS, e o critério “abaixo do 2º percentil” foi escolhido por ser o limite mínimo marcado pelo aparelho de ultrassonografia. As medidas que não se enquadravam nesses critério foram consideradas normais.

Na segunda etapa do estudo um questionário foi elaborado na plataforma *SurveyMonkey*³ (APÊNDICE 1) e enviado por correio eletrônico (*e-mail*) para as gestantes selecionadas. O objetivo do questionário foi determinar se a suspeita ou a ausência de suspeita de microcefalia eram confirmadas após o nascimento do concepto. Após 30 dias de envio do e-mail foram obtidas 90 respostas e para completar uma amostra pré-determinada de 400 pacientes, optou-se pelo preenchimento dos questionários manualmente através de contato telefônico realizado pelo pesquisador. Foram contatadas por telefone 310 gestantes selecionadas aleatoriamente a partir da amostra inicial de 1787. Antes da aplicação do questionário por telefone, foi informado o objetivo da pesquisa e a primeira pergunta foi sobre a concordância em participar do estudo; tanto no questionário escrito como no feito por telefone, a resposta às perguntas subsequentes significaram o consentimento em participar da pesquisa. Os dados pessoais das gestantes, bem como os do recém-nascido foram mantidos em sigilo.

Para possibilitar o cálculo da sensibilidade à amostra selecionada foram adicionados 3 casos da literatura em que a suspeita de microcefalia foi confirmada após o nascimento (OLIVEIRA MELO et al., 2016; SARNO et al., 2016). Para tal, primeiramente tentou-se contato com pesquisadores brasileiros para se obter os dados de fetos nascidos com microcefalia relacionada ao ZIKV, sem sucesso. Foi então realizada extensa revisão de literatura publicada até novembro de 2016, para

³ SurveyMonkey: companhia que provê pesquisas *on-line* personalizáveis gratuitas e ferramentas que incluem análise de dados, seleção de amostras, eliminação de vieses, além de ferramentas de representação de dados. Os questionários são desenvolvidos pelo pesquisador também pela *internet*.

seleção dos casos; foram incluídos os três únicos relatos em que havia a medida em milímetros da circunferência craniana e a idade gestacional exata em que foi obtida. Para essa análise, a prevalência de microcefalia considerada foi de 0,139% (139 casos de microcefalia a cada 100.000 nascidos vivos – SINASC/2015).

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Os dados foram transferidos para o Excel 2011 versão 14.0.0. Após relacionar os exames com o desfecho de cada gravidez, os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos, valores máximos e quartis. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para avaliação da qualidade do exame de ultrassom (medida CC) no diagnóstico de microcefalia, foram estimados os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, probabilidade de falso positivo e probabilidade de falso negativo. Também foram estimados os valores preditivos positivo e negativo. A comparação entre casos com diagnóstico normal e casos com diagnóstico de suspeita de microcefalia, em relação à qualidade da imagem (pontuação), foi feita usando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre essa pontuação e os valores de Escore z e Percentil da medida CC, foram estimados coeficientes de correlação de Spearman. O teste binomial foi usado para comparar o 2º e 3º trimestres quanto à proporção de casos com suspeita de microcefalia. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS GERAIS DA AMOSTRA

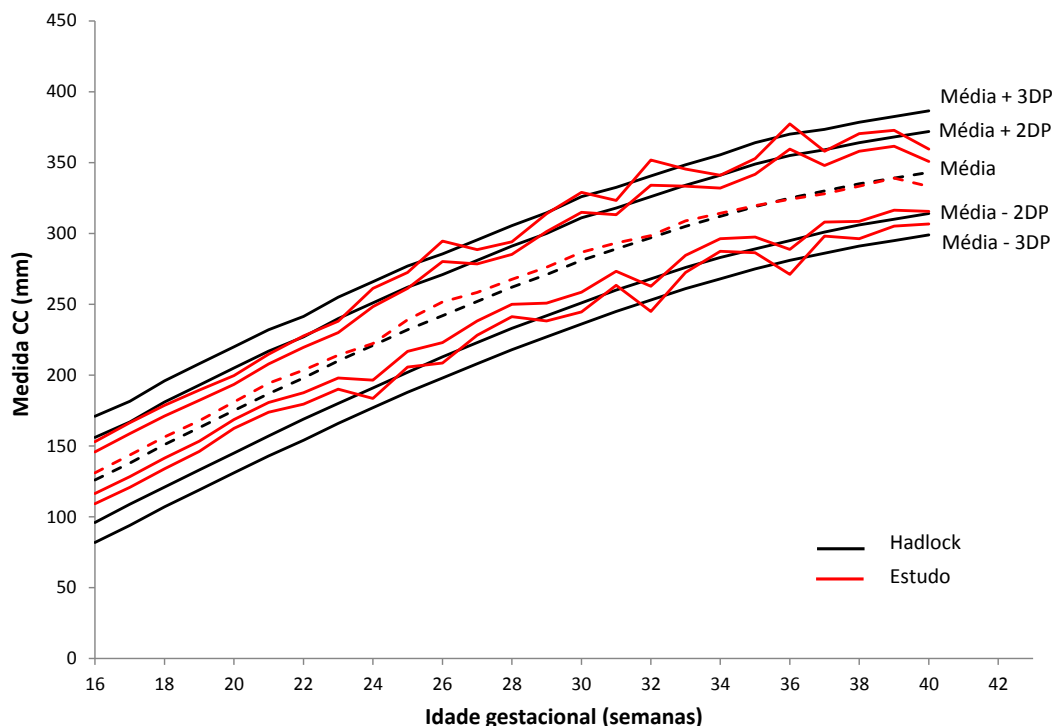
Foram avaliados 8095 exames, realizados em 2188 gestantes, no período selecionado de março de 2011 a março de 2015, após aplicados os critérios de exclusão. Destas gestantes, 1787 se enquadravam no critério de ter, ao menos, um exame realizado no segundo e terceiros trimestres (total de 7481), e à elas, foi aplicado o questionário.

Através do envio do questionário por e-mail, foram obtidas 90 respostas; outros 310 questionários foram preenchidos pelo pesquisador, após contato telefônico, para totalizar a amostra pré-determinada de 400 gestantes. O total de exames da população estudada foi de 1683.

A análise foi feita, inicialmente, com base nos resultados dos 1683 exames de ultrassom de 400 gestantes (feto único) realizados nos 2º e 3º trimestres da gravidez, sendo 640 (38%) no 2º trimestre e 1043 (62%) no 3º trimestre. Posteriormente foram acrescentados mais 3 casos da literatura, todos com uma única avaliação no 3º trimestre.

Foi elaborado um gráfico comparativo (FIGURA 7) entre as medidas das circunferências cranianas (CC) obtidas no estudo e a curva de Hadlock. Não houve diferença estatística entre as curvas.

FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA COMPARADA A CURVA DE HADLOCK



4.2 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS ESCORE Z E PERCENTIL DA MEDIDA CC

As frequências e percentuais de exames com resultados normais ou com resultados compatíveis com microcefalia fetal (suspeitos) foram avaliadas de acordo com os 4 critérios propostos:

- a) Critério 1: abaixo do Percentil 5;
- b) Critério 2: abaixo do Percentil 2;
- c) Critério 3: abaixo de 2 desvios padrões da média;
- d) Critério 4: abaixo de 3 desvios padrões da média;

Na amostra de 400 fetos, quando foi adotado o critério diagnóstico de CC abaixo do 5º percentil para o diagnóstico de microcefalia fetal (denominado como suspeito), em 8% dos exames os fetos foram considerados como microcéfalos (134 exames). Para o segundo critério, casos suspeitos abaixo do 2º percentil, 3,9% dos exames apontaram resultado suspeito para microcefalia fetal (66 exames). Quando utilizado o *cut-off* de -3 DP, 0,9% dos exames (15 medidas da CC) foram classificados como suspeitos. A distribuição da frequência de exames de resultados suspeitos e normais de acordo com o trimestre e o geral foi demonstrada na TABELA 1.

TABELA 1 – FREQUÊNCIAS DE EXAMES COM RESULTADOS DE ACORDO COM AS CLASSIFICAÇÕES "NORMAL" E "SUSPEITA" (N = 1686)

Critério	Classificação do exame	2º trimestre (n=640)		3º trimestre (n=1046)		2º e 3º trimestres (n=1686)	
		Número de exames	%	Número de exames	%	Número de exames	%
Abaixo do 5º Percentil	Normal	619	96,7	930	88,9	1549	91,9
	Suspeita	21	3,3	116	11,1	137	8,1
Abaixo do 2º Percentil	Normal	634	99,1	983	94,0	1617	95,9
	Suspeita	6	0,9	63	6,0	69	4,1
- 2 DP da média	Normal	633	98,9	980	93,7	1613	95,7
	Suspeita	7	1,1	66	6,3	73	4,3
- 3 DP da média	Normal	639	99,8	1029	98,4	1668	98,9
	Suspeita	1	0,2	17	1,6	18	1,1

LEGENDA: DP- DESVIO –PADRÃO

4.3 PERFORMANCE DO EXAME DE ULTRASSOM NO DIAGNÓSTICO DE MICROCEFALIA

Com base nas respostas obtidas nos questionários, nenhum feto obteve o diagnóstico de microcefalia pela ultrassonografia confirmado no período pós-natal.

Para a amostra estudada de 1683 exames, foram estimadas a especificidade (valor e intervalo de confiança de 95%) e probabilidade de falso positivo (PFP) considerando-se os 4 critérios de classificação a partir da medida CC (TABELA 2). Nos 4 critérios diagnósticos propostos o ultrassom do 3º trimestre teve probabilidade estimada de resultados falsos positivos para microcefalia, de 10,8%, 5,8%, 6% e 1,3% respectivamente para os critérios a, b, c, e d; e no 2º trimestre de 3,3%, 0,9%, 1,1% e 0,2% na mesma ordem.

TABELA 2 – ESTIMATIVAS DE ESPECIFICIDADE E PROBABILIDADE DE FALSO POSITIVO DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DIGNÓSTICOS DE MICROCEFALIA FETAL (N=1683)

Critério (suspeita)	Índice de qualidade	2º trimestre	3º trimestre	2º e 3º trimestres
< Percentil 5	Especificidade	96,7% (95,3% - 98,1%)	89,2% (87,3% - 91,1%)	92,0% (90,7% - 93,3%)
	Prob de falso +	3,3% (1,9% - 4,7%)	10,8% (8,9% - 12,7%)	8,0% (6,7% - 9,3%)
< Percentil 2	Especificidade	99,1% (98,3% - 99,8%)	94,2% (92,8% - 95,7%)	96,1% (95,2% - 97,0%)
	Prob de falso +	0,9% (0,2% - 1,7%)	5,8% (4,3% - 7,2%)	3,9% (3,0% - 4,8%)
< 2 DP da média	Especificidade	98,9% (98,1% - 99,7%)	94,0% (92,5% - 95,4%)	95,8% (94,9% - 96,8%)
	Prob de falso +	1,1% (0,3% - 1,9%)	6,0% (4,6% - 7,5%)	4,2% (3,2% - 5,1%)
< 3 DP da média	Especificidade	99,8% (99,5% - 100%)	98,7% (98,0% - 99,4%)	99,1% (98,7% - 99,6%)
	Prob de falso +	0,2% (0% - 0,5%)	1,3% (0,6% - 2,0%)	0,9% (0,4% - 1,3%)

LEGENDA: DP - DESVIO PADRÃO; PROB - PROBABILIDADE; < - MENOR

Na amostra de 403 fetos (amostra do estudo adicionada aos 3 casos de microcefalia da literatura), foram estimados valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, probabilidade de falso positivo e probabilidade de falso negativo para cada um dos 4 critérios. Também foram estimados os valores preditivos positivo e negativo (TABELA 3).

Os intervalos de confiança foram apresentados somente para especificidade, probabilidade de falso positivo e acurácia. Em função do pequeno número de casos com microcefalia não foi possível a construção desses intervalos para a sensibilidade e probabilidade de falso negativo. Os 4 critérios alcançaram sensibilidade de 100% e probabilidade de falso negativo de 0%.

Os gráficos, nas FIGURAS 8 a 11, ilustram comparativamente entre os critérios diagnósticos adotados a especificidade, acurácia, falsos positivos e valor preditivo positivo obtidos, respectivamente.

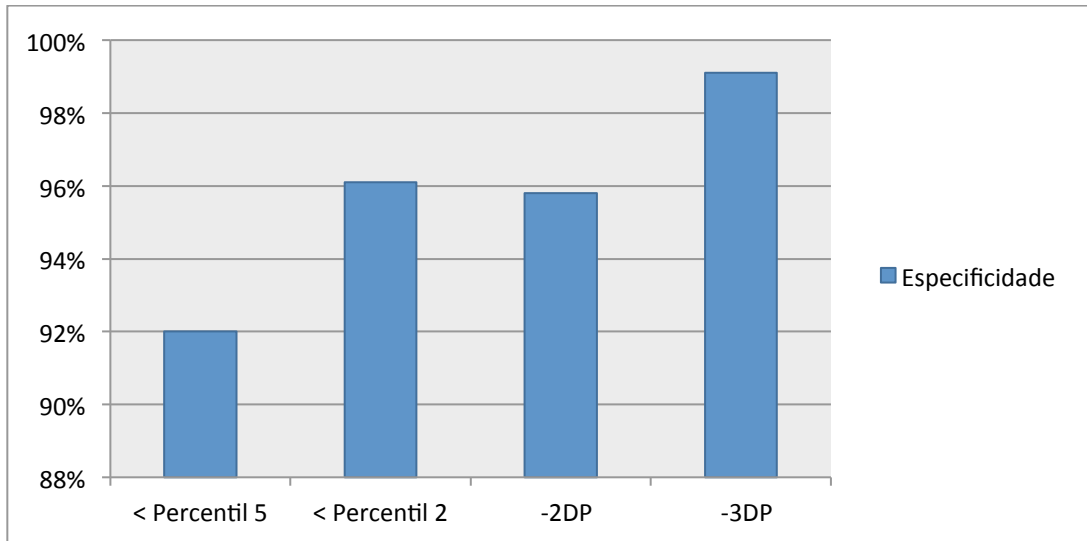
TABELA 3 – PERFORMANCE DOS 4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MICROCEFALIA (N=1686)

Critério (suspeita)	Índices de qualidade	2º trimestre	3º trimestre	2º e 3º trimestres
< Percentil 5	Sensibilidade		100%	100%
	Prob de falso negativo		0%	0%
	Especificidade	96,7% (95,3% - 98,1%)	89,2% (87,3% - 91,1%)	92% (90,7% - 93,3%)
	Prob de falso positivo	3,3% (1,9% - 4,7%)	10,8% (8,9% - 12,7%)	8% (6,7% - 9,3%)
	Acurácia		89,2% (87,3% - 91,1%)	92,1% (90,8% - 93,3%)
	Valor preditivo positivo*		1,3%	1,7%
	Valor preditivo negativo*		100%	100,0%
< Percentil 2	Sensibilidade		100%	100%
	Prob de falso negativo		0%	0%
	Especificidade	99,1% (98,3% - 99,8%)	94,2% (92,8% - 95,7%)	96,1% (95,2% - 97%)
	Prob de falso positivo	0,9% (0,2% - 1,7%)	5,8% (4,3% - 7,2%)	3,9% (3% - 4,8%)
	Acurácia		94,3% (92,9% - 95,7%)	96,1% (95,2% - 97%)
	Valor preditivo positivo*		2,4%	3,4%
	Valor preditivo negativo*		100%	100,0%
< 2 DP da média	Sensibilidade		100%	100%
	Prob de falso negativo		0%	0%
	Especificidade	98,9% (98,1% - 99,7%)	94% (92,5% - 95,4%)	95,8% (94,9% - 96,8%)
	Prob de falso positivo	1,1% (0,3% - 1,9%)	6% (4,6% - 7,5%)	4,2% (3,2% - 5,1%)
	Acurácia		94% (92,5% - 95,4%)	95,8% (94,9% - 96,8%)
	Valor preditivo positivo*		2,3%	3,2%
	Valor preditivo negativo*		100%	100,0%
< 3 DP da média	Sensibilidade		100%	100%
	Prob de falso negativo		0%	0%
	Especificidade	99,8% (99,5% - 100%)	98,7% (98% - 99,4%)	99,1% (98,7% - 99,6%)
	Prob de falso positivo	0,2% (0% - 0,5%)	1,3% (0,6% - 2%)	0,9% (0,4% - 1,3%)
	Acurácia		98,7% (98% - 99,4%)	99,1% (98,7% - 99,6%)
	Valor preditivo positivo*		9,4%	13,5%
	Valor preditivo negativo*		100%	100,0%

*Prevalência considerada: 0,139%

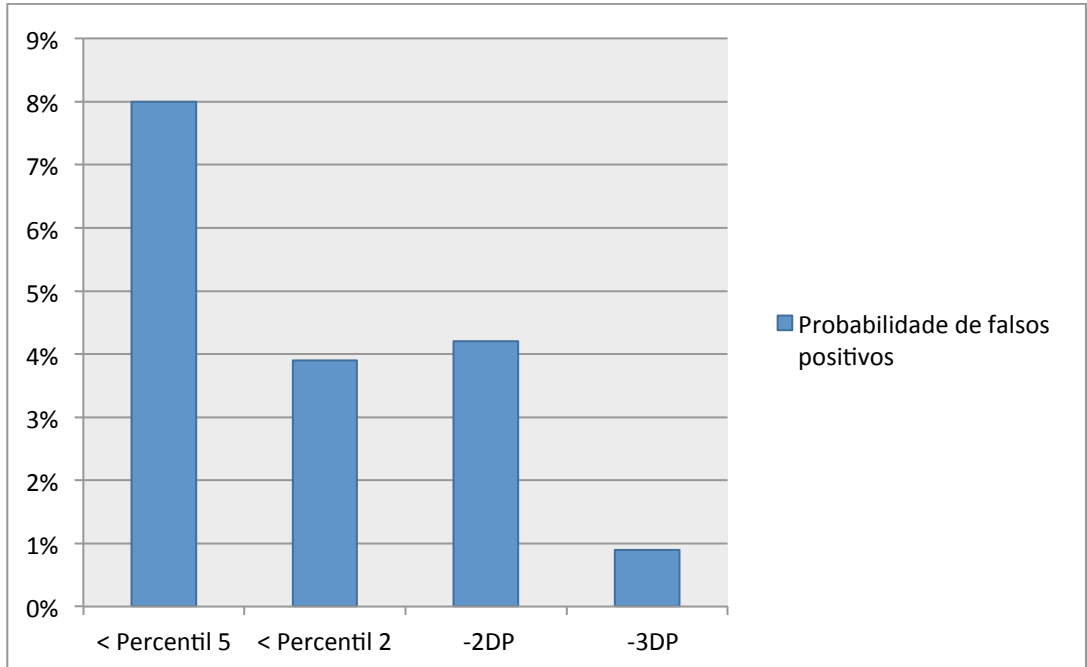
LEGENDA: : DP - DESVIO PADRÃO; PROB - PROBABILIDADE; < - MENOR

FIGURA 8 – COMPARAÇÃO DA ESPECIFICIDADE DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA



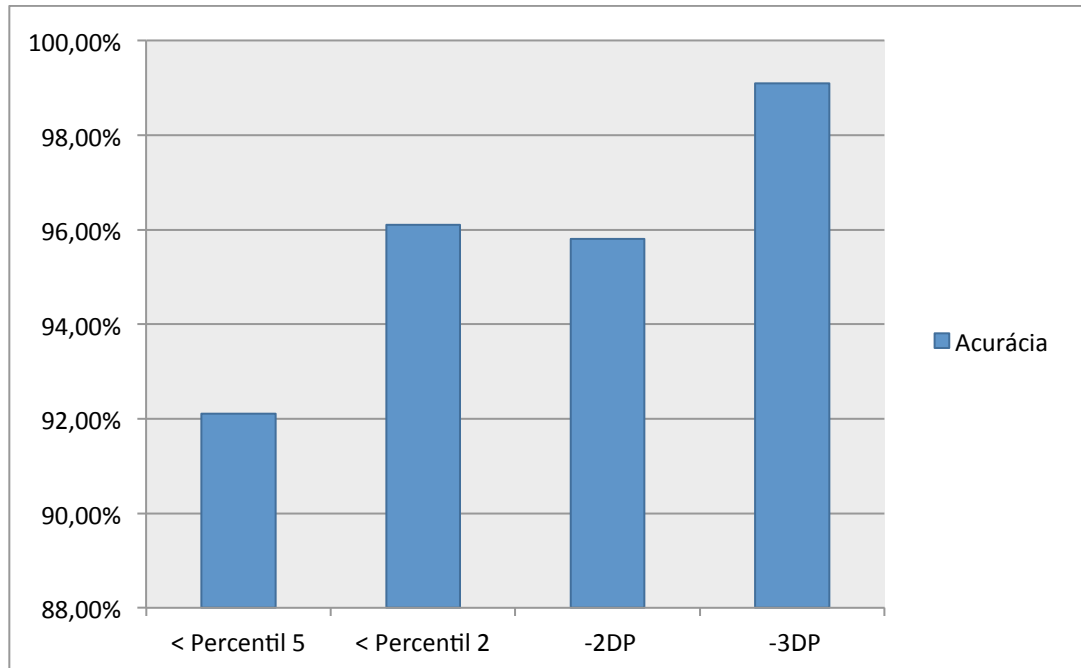
FONTE: EXAMES REALIZADOS NA CLÍNICA FETALMED

FIGURA 9 – COMPARAÇÃO DA PROBABILIDADE DE FALSOS POSITIVOS DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA



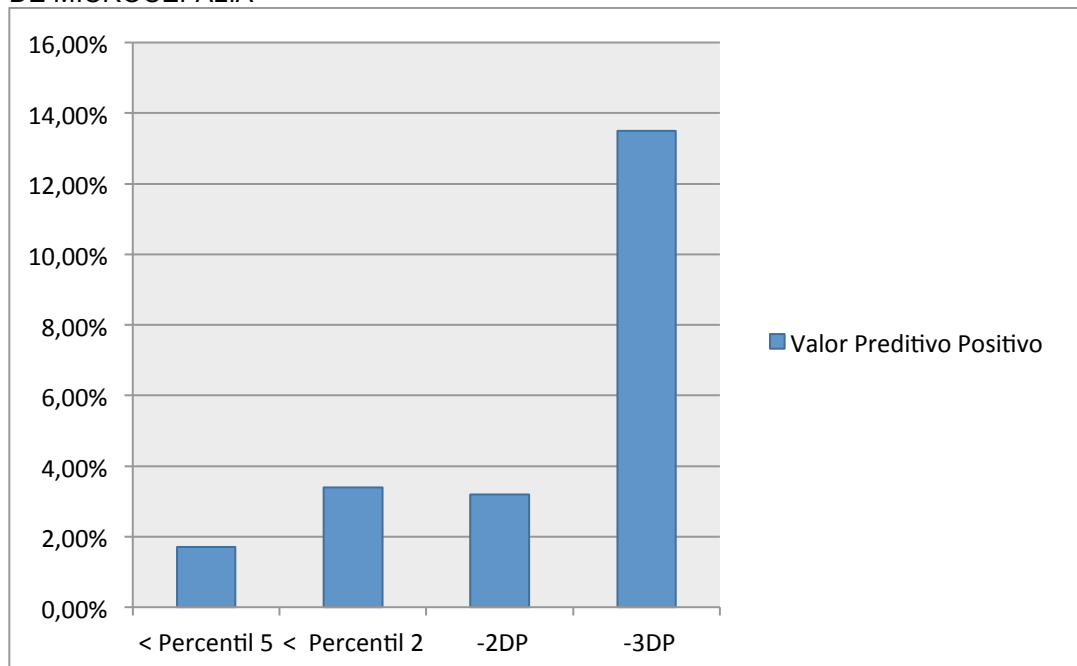
FONTE: EXAMES REALIZADOS NA CLÍNICA FETALMED

FIGURA 10 – COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA



FONTE: EXAMES REALIZADOS NA CLÍNICA FETALMED

FIGURA 11 – COMPARAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO DOS 4 CRITÉRIOS ADOTADOS NO PRESENTE ESTUDO PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE MICROCEFALIA

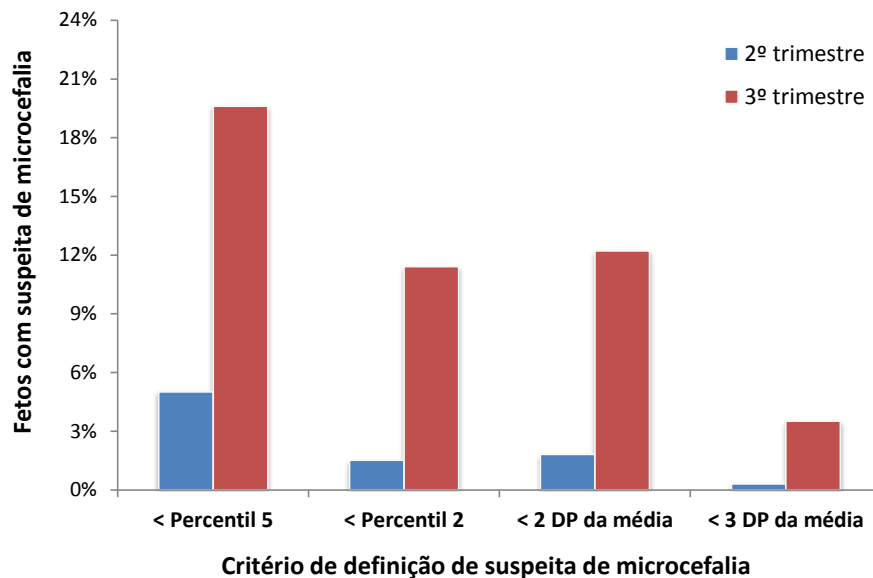


FONTE: EXAMES REALIZADOS NA CLÍNICA FETALMED

4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS 2 TRIMESTRES EM RELAÇÃO À SUSPEITA DE MICROCEFALIA

Para cada um dos 4 critérios, testou-se a hipótese nula de que as proporções de fetos com resultado suspeitos para microcefalia são iguais no 2º e 3º trimestres. O resultado do teste indicou a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$): para todos os critérios (CC abaixo do Percentil 5; abaixo do Percentil 2; abaixo de 2 desvios padrões da média e abaixo de 3 desvios padrões da média) a proporção dos casos suspeitos de microcefalia foi maior no terceiro trimestre.

FIGURA 12 – PROPORÇÕES DOS CASOS SUSPEITOS DE MICROCEFALIA ENTRE O SEGUNDO E TERCEIRO TRIMESTRES



FONTE: EXAMES REALIZADOS NA CLÍNICA FETALMED

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No contexto da epidemia de ZIKV vivenciada no último ano, o termo “microcefalia” tornou-se conhecido não apenas no meio médico, mas por qualquer pessoa com acesso à mídia. Desde então, obstetras e, principalmente, as gestantes e seus familiares se preocupam em questionar ao médico ultrassonografista se a criança que está por vir tem ou não microcefalia. No entanto, a microcefalia não deveria ser o foco central da preocupação, visto que, principalmente nas infecções congênitas, este achado faz parte de um conjunto maior de alterações, que combinadas, são responsáveis pelo prognóstico fetal (WOODS; PARKER, 2013). Os bebês nascidos com microcefalia são susceptíveis a apresentar características clínicas variáveis, desde o prejuízo sutil no desenvolvimento neurológico a graves deficiências intelectuais a longo prazo, além de abortamentos e óbito neonatal (PERSUTTE, 1998; WOODS, 2004; PASSEMARD et al., 2013).

A abordagem etiológica da microcefalia é extensa: excluindo-se os casos constitucionais, pode ser de origem genética, relacionada ao meio ambiente ou fatores maternos. Nos casos de microcefalia genética é comum a sua associação com dismorfismos e outras anomalias congênitas e na maioria dos casos está relacionada à síndromes. Dentre os fatores maternos e ambientais destacam-se os distúrbios metabólicos, exposição à teratógenos, insultos hipóxicos-isquêmicos e as infecções congênitas. Em alguns casos a origem não pode ser definida (ABUELO, 2007; STOLER-PORIA, S. et al., 2010; PASSEMARD et al., 2013).

A relação da microcefalia com as infecções congênitas já foi amplamente relatada da literatura (HOHLFELD et al., 1991; DAHLGREN; WILSON, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b), porém, a anomalia era até então pouco conhecida pela população e pouco discutida entre os obstetras. Recentemente, observou-se um inesperado aumento nos casos de microcefalia registrados no Brasil, que se concentraram principalmente na região Nordeste. Em outubro de 2015 foi sugerida a relação entre o ZIKV e a presença de microcefalia, posteriormente estudos evidenciaram forte associação biológica entre a infecção e a malformação congênita.

Em 1º de fevereiro de 2016, o Comitê Internacional de Regulação de Emergências em Saúde declarou que a situação em questão constituía uma emergência de saúde pública de importância internacional e a partir deste ponto,

delineou-se uma nova síndrome decorrente de infecção congênita pelo ZIKV (SCHULER-FACCINI et al., 2015; MARINHO, et al. 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a).

Mesmo havendo poucos dados disponíveis em relação aos critérios para o diagnóstico de microcefalia fetal no contexto da exposição ou infecção por ZIKV durante a gravidez, o incremento relatado dos casos de microcefalia no Brasil foi o suficiente para várias agências nacionais e internacionais recomendarem um acompanhamento diferenciado com ultrassonografia pré-natal para avaliação de microcefalia fetal em mulheres que tenham viajado para qualquer uma das áreas de alto risco para exposição ao ZIKV durante a gravidez (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b; SMFM PUBLICATIONS, 2016).

Apenas durante o segundo semestre de 2015, cerca de 3.000 casos suspeitos de microcefalia (aproximadamente 20 casos por 10.000 nascidos vivos) foram notificados ao MS através do novo protocolo de notificação especial, sugerindo um aumento acentuado na prevalência de nascimento. Em contrapartida, a possibilidade de excesso de informação e erro diagnóstico foi recentemente levantada pela Rede Latino-Americano de Malformações Congênitas e seu relatório levou ao questionamento da magnitude do aumento nos casos de microcefalia (COULOMBIER et al.).

Schuler-Faccini et al. (2015) descreveram alguns vieses possíveis para justificar a questão: em primeiro lugar, a prevalência histórica dos fetos nascidos com microcefalia manteve-se até então sempre abaixo do que as estimativas previstas (0,5 casos para cada 10.000 nascidos vivos ao invés de 1,2 casos para cada 10.000 nascidos vivos), esse número poderia indicar uma subnotificação recorrente desta malformação; em segundo lugar, a notificação dos casos de microcefalia antes do alerta de surto de ZIKV pelo MS não era obrigatória, então os perímetros cefálicos dos recém-nascidos poderiam não ser rotineiramente registrados e assim, casos leves de microcefalia podem não ter sido relatados; terceiro, a história de doença exantemática inespecífica, sem confirmação laboratorial, pode ter resultado em um excesso de gestantes que foram consideradas expostas ao ZIKV; finalmente, os dados epidemiológicos não consideraram outros aspectos característicos das infecções intra-uterinas que podem ser observados concomitantemente à microcefalia: como

hepatoesplenomegalia, exantema e coriorretinite, perda de audição, problemas visuais, dificuldades de deglutição, artrogripose, hidropsia, abortos presumidos e principalmente as alterações cerebrais associadas (calcificações, ventriculomegalias, agenesia de corpo caloso e defeitos da fossa posterior) (LONDON; GUIDELINE, 2016; GUILLEMETTE-ARTUR et al., 2016; SARNO et al., 2016; SÉRGIO et al., 2016). A elaboração de um protocolo de notificação especial poderia também aumentar a notificação dos casos.

Diante da atenção especial dada pela mídia ao surto do ZIKV e à microcefalia, muito tem sido escrito recentemente sobre o aumento do risco de microcefalia em fetos expostos ao ZIKV, bem como às TORCHs. Porém, nota-se que a maior preocupação dos meios de comunicação e conseqüentemente das gestantes e suas famílias sobre a teratogenicidade das infecções está centrada apenas no tamanho diminuto da cabeça (microcefalia). No entanto, conforme já relatado, a microcefalia é o resultado de uma variedade de anomalias do cérebro, destacando-se as calcificações e as anormalidades no tamanho ventricular, além da perda de volume de substância cinzenta e branca, anormalidades do tronco encefálico, dentre outras (LEIBOVITZ et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b). A dificuldade prática em utilizar os critérios diagnósticos antenatais já existentes e o pouco entendimento sobre os achados associados à microcefalia motivaram a realização do presente estudo.

A ultrassonografia obstétrica é considerada um método essencial na assistência pré-natal, permitindo a avaliação de biometria fetal, determinação da idade gestacional e monitorização do crescimento e desenvolvimento fetal. No contexto atual, tornou-se importante ferramenta no acompanhamento de fetos com risco de infecção congênita no intuito de levantar suspeitas de comprometimento fetal. No caso da microcefalia, embora prática, a sua definição a partir da medida da circunferência craniana pode incluir cérebros com desenvolvimento normal (MARINHO, et al., 2016).

O médico ultrassonografista tornou-se responsável em apurar os casos de risco e usar os testes apropriados para diminuir os diagnósticos diferenciais. Mesmo quando a microcefalia é isolada, o profissional deve tentar determinar se há alguma anormalidade neuroanatômica passível de identificação pelo ultrassom (PERSUTTE, 1998). Apesar de óbvia, a avaliação pormenorizada de certos planos anatômicos,

mesmo na avaliação morfológica do segundo trimestre, ainda não é aplicada por uma parcela significativa dos profissionais que realizam o exame ultrassonográfico. Por exemplo, segundo BRUNS et al. (2012), durante o exame do SNC do feto, 15% dos ultrassonografistas no Brasil não avalia o ventrículo lateral, estrutura que frequentemente está com sua morfologia alterada nos casos de infecções congênitas (principalmente na Toxoplasmose congênita).

A dificuldade na padronização do exame obstétrico é um dos empecilhos que pode atrasar e dificultar o diagnóstico precoce e adequado de injúrias fetais (BRUNS, et al., 2012). Geralmente, tratando-se da transmissão vertical das TORCHs e ZIKV, o diagnóstico é facilitado por causa da associação da história da paciente com anomalias características.

As lesões cerebrais decorrentes da infecção fetal muitas vezes podem ser notadas pela avaliação do Sistema Nervoso fetal durante o ultrassom obstétrico, porém, quando o exame é realizado por profissionais sem capacitação na neurosonografia fetal muitas vezes é apenas o tamanho da crânio do feto, medido pela circunferência craniana durante a biometria fetal básica, que chamará atenção para um possível diagnóstico de uma anomalia craniana congênita.

A medida ultrassonográfica precisa da CC é importante para a estimativa do peso (HADLOCK et al., 1982, 1984; HADLOCK et al., 1985) assim como nos casos em que se suspeita de crescimento anormal da cabeça fetal. Apesar de muito discutido atualmente, existem poucos dados sobre a comparação da medida ultrassonográfica no período pré-natal e a medida após o nascimento.

A definição de MIC após o nascimento não é uniforme. Geralmente ela é definida como uma circunferência occipitofrontal (OFC) medindo mais de 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média para idade e sexo. Alguns autores definem o corte como OFC $-3DP$. Da mesma forma, o diagnóstico de microcefalia fetal (MICF) também se baseia no achado de uma medida anormalmente pequena da CC. Os diversos métodos diagnósticos estabelecidos comumente usados, são baseados em coortes reduzidas de fetos (LEIBOVITZ et al., 2013).

KURTZ et al., em 1980, estabeleceram que um feto era portador de microcefalia quando a sua CC encontrava-se em $-2DP$; utilizando esse valor de corte, estima-se que cerca de 2% da população é considerada como microcéfala à ultrassonografia pré-natal. Com esse critério, não é possível estimar o

comprometimento neurológico, pois muitos desses indivíduos não têm alteração neurológica, e sim, uma cabeça constitucionalmente pequena (ABUELO, 2007). Desde tal estudo, a maioria dos autores utiliza a definição microcefalia fetal através do Escore z quando a medida da CC encontra-se abaixo de 2 ou mais desvios-padrões abaixo da média (JEANTY et al., 1984; KURTZ et al., 1980; CHERVENAK et al., 1984).

Em 1984, JEANTY et al. desenvolveram padrões de crescimento da CC com base numa avaliação longitudinal de 45 gestantes voluntárias em New Haven, Connecticut (JEANTY et al., 1984). Em 2 estudos posteriores esta referência foi aplicada por CHERVENAK et al. a 40 fetos com suspeita de microcefalia. Nessa pesquisa, em apenas 13 casos a MIC foi confirmada no momento do nascimento. O corte estabelecido para o diagnóstico MICF ($\leq -3DP$) foi associado com um VPP de 46% para uma taxa de falso negativo de 50%. No presente estudo encontrou-se um VPP ainda menor, de 13,5%, isso provavelmente ocorreu pois a amostra de Chervenak e cols. era composta apenas por casos suspeitos, enquanto nesse estudo, a amostra foi formada por uma população heterogênea, de casos suspeitos e não suspeitos.

Espera-se que o aperfeiçoamento técnico das máquinas de ultrassonografia desde os primeiros estudos publicados deva contribuir para melhora na precisão diagnóstica, o que sugere a necessidade de novos estudos mais atuais sobre o tema para melhorar a confiança no diagnóstico da microcefalia fetal. Em artigo datado de 2013, MALLINGER et al. compararam a acurácia de três curvas para diagnóstico de MICF: a já estabelecida de Chervenak e cols., a definida pelo Projeto INTERGROTH-21 e a de Daniel-Spiegel *et al* que utilizaram uma população israelense como referência; em seu estudo todas as medidas utilizaram a mesma técnica de medição com o desenho da elipse no bordo externo do crânio e resultaram em excesso de diagnósticos de MICF, ou seja, as suspeitas nem sempre se confirmaram após o nascimento (DANIEL-SPIEGEL et al., 2013; LEIBOVITZ et al., 2013; PAPAGEORGHIU et al., 2016).

O INTERGROWTH-21 foi desenhado para ser totalmente coerente com os padrões de crescimento da OMS, utilizados em todo o mundo. Neste estudo prospectivo e multicêntrico, as mulheres tiveram uma estimativa confiável da idade gestacional através da ultrassonografia, proporcionando assim, um padrão

comparável para o crescimento fetal e o tamanho do recém-nascido (ANEXOS 1 e 2). A distribuição normal das CC pareceu ser apropriada para definir a especificidade de um dado *cut-off* para microcefalia pois, como nesse trabalho, os casos dessa malformação foram excluídos das amostras. Na prática clínica, o que se observou foi que usualmente, a ultrassonografia tanto nas curvas já estabelecidas como nos novos normogramas, superestima o diagnóstico pré-natal da microcefalia congênita.

No presente estudo, dado que na amostra estudada não houve casos suspeitos confirmados, observou-se aproximadamente 4% de casos suspeitos considerando o segundo e terceiro trimestres, o que correspondeu a 4,2% de probabilidade de falsos positivos. Uma possível justificativa para a presente amostra não conter casos positivos confirmados é o fato da microcefalia ser uma anomalia rara e ter prevalência reduzida no sul do país. Além disso, as TORCHs e o ZIKV, causas mais comuns de microcefalia congênita secundária, têm relação íntima com índices sócio-econômicos (VAZ et al., 2011) e são historicamente menos incidentes na população estudada nesta pesquisa: habitantes do sul do Brasil, prioritariamente de classe média e que tem acesso a condições mínimas de saneamento e educação.

No intuito de selecionar os fetos com maior potencial de microcefalia para um acompanhamento mais criterioso, a Sociedade de Medicina Materno Fetal propôs, no ano de 2016, um parecer para seguimento dos casos em que a gestante foi exposta ou supostamente exposta ao ZIKV. Foi sugerido que nos casos em que CC fetal media $-2DP$, um exame neurosonográfico detalhado deva ser indicado. A microcefalia fetal isolada, segundo o guia da Sociedade, deve ser definida como $-3DP$ da idade gestacional ou mais abaixo, e o diagnóstico de microcefalia patológica deve ser considerado certo quando a medida da CC está abaixo de 5 desvios-padrões da média (SMFM PUBLICATIONS, 2016).

CHIBUEZE et al., (2016), em recente revisão sistemática, forneceram evidências com razoável nível de confiança para considerar os limiares de 4 e 5 DP abaixo da média para o diâmetro occipito-frontal (DOF) e CC como critérios de maior precisão diagnóstica de MIF, os estudos revisados por esses autores demonstraram sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança positiva. Em concordância com tais achados, na presente pesquisa, observou-se que fetos com a CC de $-2DP$ ou $-3DP$ não tiveram diagnóstico confirmado da malformação ao

nascimento. Nos casos da literatura associados ao ZIKV incluídos na amostra, as medidas enquadravam-se neste novo *cut-off* proposto e estavam associadas a outras alterações anatômicas.

A conexão entre a CC intra-útero e inteligência e a associação entre a incapacidade intelectual e microcefalia foi pouco investigada e ainda não tem uma correlação definitiva. Alguns estudos sugerem uma relação entre a medida da cabeça e a função cognitiva posterior, e descrevem o risco de atraso neuropsicomotor: quando a CC está -2DP o risco de deficiência neurológica é de 11%, quando está -3DP é de 50 a 75% e menor ou igual a -4DP chega a 100% (PERSUTTE, 1998; STOLER-PORIA et al., 2010; STOLER-PORIA et al., 2010).

STOLER-PORIA, S. et al., (2010) avaliaram crianças entre 2 e 6 anos de idade que tinham no período pré-natal CC entre -2DP e -3DP, em seu estudo, constataram que não houve diferença significativa na cognição, linguagem e desenvolvimento motor em relação ao grupo controle; achado semelhante ao de KURTZ et al., (1980). Apesar de a avaliação da função cognitiva na infância não ser o intuito do presente estudo, de 65 exames feitos em 53 fetos com CC entre -2DP e -3DP abaixo da média, em nenhum caso foi relatado pela mãe algum problema neurológico na criança até este momento, e esse dado vai de encontro com a literatura. Assim, na ausência de anormalidades cerebrais associadas, há motivo razoável para não preocupar os pais sobre problemas no desenvolvimento neuropsicomotor dos fetos que tem a medida da CC neste intervalo.

No intuito de selecionar os fetos com maior probabilidade de danos neurológicos, o limiar de -3DP parece ser mais interessante no contexto da epidemia de microcefalia, quando sabe-se que os bebês com microcefalia se beneficiam de estimulação intelectual precoce, que pode ser programada pelos pais e médicos assistentes ainda durante a gravidez.

Infelizmente, a habilidade dos profissionais em interpretar a cefalometria quando avaliada pelo escore z e sua aplicação clínica é deficiente, apesar do método ser considerado atualmente o padrão-ouro. Na prática clínica, o que se observa é que nos exames ultrassonográficos de todo o mundo o padrão utilizado para referência das medidas fetais e avaliação do crescimento fetal e suas possíveis alterações são as curvas de Percentis propostas por Hadlock (HADLOCK, 1981; HADLOCK et al., 1982, 1984; PAPAGEORGHIU et al., 2016). Tal classificação e

as condutas tomadas a partir delas são difundidas, conhecidas e aplicadas pelos obstetras. Não há até hoje, aparelhos de ultrassom que contenham a curva do Escore Z em seu *software* e isso pode ser um dos motivos pelo qual essa classificação não é utilizada pelos ultrassonografistas, pois não é prática a sua abordagem nos laudos. O padrão das máquinas para avaliação das medidas fetais, e consequentemente dos laudos e referências dos obstetras, é a curva de Percentis de Hadlock.

A distribuição normal estabelecida em seu estudo foi criada com base em uma população de 392 mulheres norte-americanas, brancas e de classe média alta. O número de fetos utilizados em algumas semanas de gestação para a referência da CC por IG, justamente no terceiro trimestre, foi de 8 fetos para construir a referência de 35 e 37 semanas e de 9 fetos para 28 semanas. Essa amostra reduzida e homogênea é justificativa para diversas pesquisas concluírem a necessidade de construção de curvas com populações mais heterogêneas ou ainda curvas populacionais específicas (BERGER, 2009; ASSIS et al., 2014), tais curvas regionais deveriam ser utilizadas entre os profissionais das diferentes regiões do país na avaliação da circunferência da cabeça nos períodos pré e pós-natal.

Além disso, metodologicamente observam-se algumas falhas na construção da curva de Hadlock: as derivações foram calculadas em intervalos semanais, sem contar as variações de dias em cada semana (exemplo: a mesma medida foi considerada ideal para 28 semanas e para 28 semanas e 6 dias de gravidez). Ainda, mesmo não havendo um número igual de fetos por idade gestacional, os dados foram subdivididos em 5 grupos de 12, 18, 24, 30, 36 e 42 semanas de gestação [por exemplo: o Grupo 1 foi composto pela CC entre 12 semanas e 18 semanas, e para estimar um modelo das medidas para cada um desses grupos foi feita uma regressão linear da idade gestacional e CC e a média das medidas foi utilizada como referência para cada idade gestacional. Os valores arredondados, para um grupo reduzido e heterogêneo de fetos traz viéses para o estabelecimento de um padrão confiável para classificar as medidas obtidas em um exame, principalmente, nos casos de exames fora da normalidade.

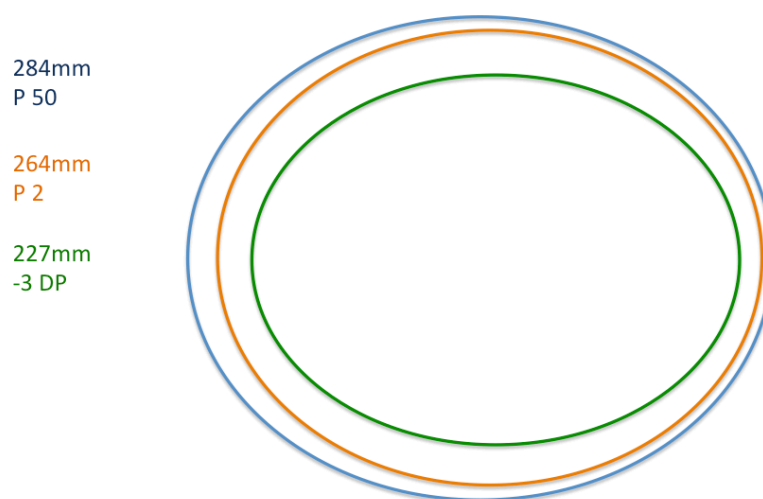
Referente à microcefalia, se considerarmos valores abaixo do 5º percentil para a idade gestacional, utilizar a curva de percentis de Hadlock para diagnosticar MICEF baseada unicamente em uma CC anormalmente pequena, resultaria em uma

taxa de aproximadamente 5% de fetos normais sendo tidos como microcéfalos, segundo BROMLEY e BENACERRAF (1995). Na presente amostra, foi encontrada probabilidade de falso positivo de 8%, semelhante aos dados da literatura. BENOIST et al. (2008) relataram sensibilidade de 85,7% e especificidade de 85,3% para detecção de microcefalia com uma CC abaixo do 5º percentil para idade gestacional. Se considerarmos um limite inferior, como o 2º percentil, a incidência de falsos positivos é reduzida (PERSUTTE, 1998), mas ainda não é um parâmetro consistente para selecionar os fetos com alto potencial de comprometimento neurológico, dado observado no presente estudo.

Não há na literatura estudos que comparam a performance da curva de percentis com a curva de variação de desvios-padrões da média para o diagnóstico de MICF, as pesquisas existentes tratam de diagnóstico de microcefalia pós-natal. A partir da amostra analisada, obteve-se especificidade, probabilidade de falso positivo, valor preditivo positivo e acurácia muito semelhantes entre as medidas enquadradas abaixo do 2º percentil e aquelas -2DP. Assim, para os fetos com CC abaixo do 2º percentil, a avaliação neurosonográfica detalhada é indicada. O 5º percentil é o limiar de menor acurácia e não deve ser utilizado para levantar suspeitas de microcefalia. Para profissionais que elaboram laudos que se utilizam de percentis para orientar a normalidade das medidas, sugere-se utilizar as tabelas propostas com a variação do DP (ANEXOS 1 e 2) e complementar como observação no laudo se aquele valor deve ou não ser caracterizado como um caso suspeito, para orientar as condutas do profissional que receberá o exame (SMFM PUBLICATIONS, 2016).

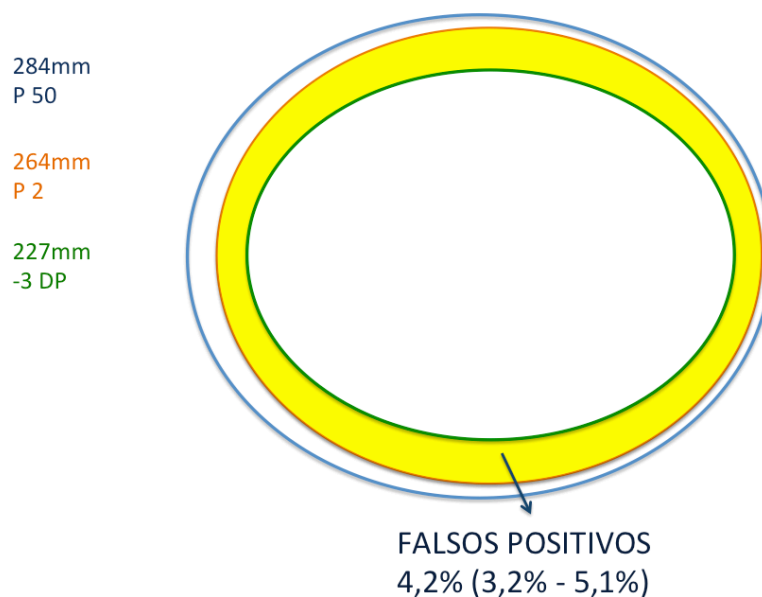
A FIGURA 13 ilustra como é discreta a diferença entre as medidas da CC normais e as consideradas alteradas para a idade gestacional. No exemplo, foram desenhadas as elipses que representam as CC no Percentil 50, no Percentil 2 e em 3 DP abaixo da média de um feto com 30 semanas, as proporções estão de acordo com a realidade.

FIGURA 13 – REPRESENTAÇÃO DAS MEDIDAS DA CC EM UM FETO DE 30 SEMANAS NOS PERCENTIS 50, 2 E EM -3 DP.



No presente estudo, as medidas no 2º percentil e em -2DP da média obtiveram resultados semelhantes em sensibilidade, especificidade, acurácia e falsos positivos. A FIGURA 14 ilustra em amarelo o hiato existente entre o *cut off* de -2 e -3 DP, critérios hoje adotados para o diagnóstico de microcefalia. Além de haver quantidade considerável de falsos positivos nesse intervalo, como dito, os fetos ali existentes não parecem ter danos no seu desenvolvimento neurológico, e portanto, essas medidas, apesar de indicarem um acompanhamento neurosonográfico, na ausência de malformações associadas não devem ser motivo para preocupar os pais.

FIGURA 14 – REPRESENTAÇÃO DOS FALSOS POSITIVOS NO INTERVALO ENTRE P2 E -3DP E DAS MEDIDAS DA CC EM UM FETO COM 30 SEMANAS NOS PERCENTIS 50, 2 E EM -3DP.



Nas microcefalias dos fetos acometidos pelo ZIKV, as medidas descritas encontravam-se abaixo de 4 DP da média ou mais, todas, associadas à malformações do SNC. No presente estudo, como o objetivo era avaliar o desempenho da medida da CC no diagnóstico da MICF, optou-se por excluir os casos nos quais havia malformações do SNC associadas. Entretanto, ao incluir na amostra esses fetos, não houve alteração significativa nos resultados. Foram excluídos da amostra estudada 2 fetos com cistos de plexo coróide, um com mega cisterna magna (decorrente de um provável cisto da Bolsa de Blake⁴) e um feto com holoprosencefalia. Nenhum desses achados estavam associados à alteração no tamanho do crânio fetal.

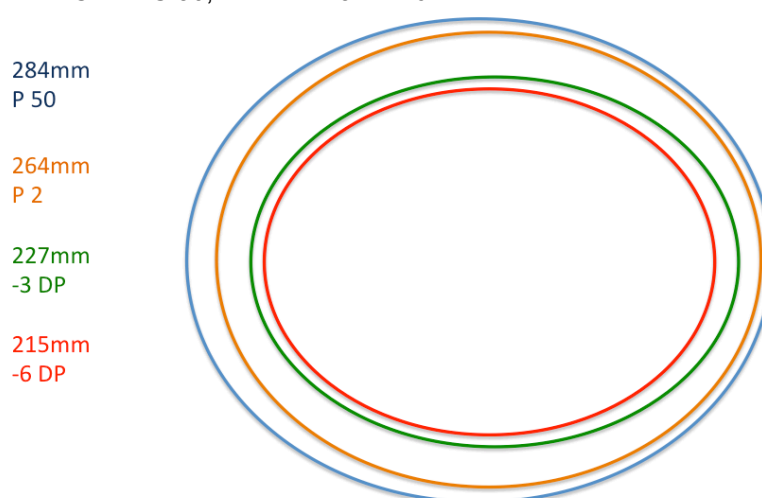
Quando a CC se encontra abaixo do 2º percentil de Hadlock, há dificuldade em identificar o quão abaixo do esperado para a idade gestacional estão as

⁴ Cisto da Bolsa de Blake: formação cística predominantemente intravermianiana, que na neurosonografia pode ser observada como um aumento da Cisterna Magna, devido a rotação e retificação do contorno inferior do vermix cerebelar;

medidas. Isso ocorre pois o limite mínimo dos aparelhos de ultrassom é o Percentil 2. Nos casos de bebês normais, geralmente essa curva é suficiente para demonstrar a evolução da gestação e problemas de crescimento que possam acometer o feto. Porém, para se determinar o prognóstico e condutas a serem tomadas nas microcefalias, pequenas variações na medida tornam-se importantes, e a classificação pelo Escore Z é mais adequada.

Na FIGURA 15, através da representação das elipses que correspondem às medidas da CC em um feto de 30 semanas, pode-se notar, como é tênue a diferença entre uma CC abaixo de 3 DP da média, em verde, (quando o feto ainda tem bom prognóstico) e uma CC em -6DP, em vermelho, (quando o prognóstico geralmente é reservado, principalmente se associado às malformações características da infecção pelo ZIKV). Essa última medida foi baseada na descrição de um caso da literatura (SARNO et al., 2016), cujo feto desenvolveu microcefalia após a mãe ser infectada pelo ZIKV no primeiro trimestre de gravidez.

FIGURA 15 - REPRESENTAÇÃO DAS MEDIDAS DA CC EM UM FETO COM 30 SEMANAS NOS PERCENTIS 50, 2 E EM -3D E -6DP.



Quando a mínima diferença na cefalometria ou em qualquer outra medida fetal é importante para definir condutas, o Z- Escore deve, portanto, ser a opção adotada pelo médico ultrassonografista, diferentemente para gestações normais, em que é desnecessária essa minúcia nas variações das medidas.

BROMLEY e BENACERRAF, há 20 anos, demonstraram que mesmo na presença de malformações, uma biometria fetal normal no segundo trimestre não exclui a possibilidade de microcefalia com o evoluir da gestação. Já em um dos primeiros relatos de casos de feto acometidos pelo ZIKV, havia ultrassonografia normal com 14 e 20 semanas e com 29 semanas é que foi observada a microcefalia associada às calcificações cerebrais, agiria e alterações placentárias (MLAKAR et al., 2016a). Esse comportamento evolutivo, comum às infecções congênitas, juntamente com dados epidemiológicos levou à confirmação da possibilidade de transmissão vertical do ZIKV (SCHULER-FACCINI et al., 2003; JOHANSSON et al., 2010; GUILLEMETTE-ARTUR et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016; RUBIN et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016).

Os pais e os médicos devem ser informados sobre as limitações da ultrassonografia do segundo trimestre e particularmente tratando-se de diagnóstico de alterações cerebrais, ter a compreensão da raridade dessas anomalias. As gestantes que tiveram exposição ao vírus devem, portanto, ser encorajadas a realizar novos exames ultrassográficos após o segundo trimestre (MALINGER et al., 2002). O presente estudo demonstrou maior probabilidade de falso positivo nos exames realizados no terceiro trimestre, assim, o histórico prévio e a presença ou ausência de alterações associadas devem ser valorizados para ajudar a eliminar ou diminuir a incidência de diagnósticos errados, aumentando o valor preditivo positivo do ultrassom.

São poucos os estudos que analisam a evolução do crescimento da circunferência cefálica no período gestacional. SOUZA et al. (2016) avaliaram 30 gestantes que tiveram diagnóstico confirmado da doença Zica e alterações neurosonográficas. O achado comum foi a microcefalia e foi possível determinar, que mesmo após instalada e diagnosticada pela ultrassonografia pré-natal, a circunferência cefálica do feto continua a crescer, mesmo que de forma não linear, até o nascimento, porém com velocidade de crescimento sensivelmente menor no terceiro trimestre que o esperado quando comparado a um feto normal (SANDRO et al., 2016).

As medidas da CC fetal ultrassonográfica em relação à medida pós-natal do PC são subótimas e a diferença aumenta com a idade gestacional pois as diferenças nos pontos anatômicos podem ser causa para essa discrepância, já que a CC é

medida considerando o bordo externo do crânio e o PC inclui o couro cabeludo e cabelo (LEIBOVITZ et al., 2013). Edema do couro cabeludo, excesso de pele, variação entre os observadores são fatores que também podem afetar a magnitude da inconsistência (DAHLGREN; WILSON, 2001). Os poucos estudos que listam essas diferenças são limitados por um pequeno tamanho de amostra e o variado intervalo de tempo entre o exame sonográfico e o parto (WEGRZYN et al., 2011). Além disso, não há dados disponíveis sobre fatores que possam afetar a exatidão da estimativa ultrassonográfica da CC, com o sexo fetal, apresentação fetal no momento do exame, a via de parto e formato da cabeça.

Os fetos com microcefalia são muitas vezes abortados, natimortos ou resultar em gestações interrompidas. As comparações das medidas pré-natais com peças anatomopatológicas pós-morte geram importante viés nestes casos. Os atuais normogramas de CC são demasiados elevados para a população e podem causar mudanças substanciais no cálculo Escore z.

Dada a raridade da microcefalia, a ultrassonografia fetal não é acurada para se identificar verdadeiros casos de microcefalia. Mesmo sendo o único método atualmente disponível para o acompanhamento do crescimento fetal, na prática obstétrica, os pontos de corte aplicados de 2 ou 3 desvios-padrões abaixo da média para diagnóstico de MICF têm boa especificidade porém, ainda superestimarem relação ao diagnóstico pós natal, o que, se levar em consideração apenas o tamanho da cabeça, significaria causar erroneamente a interrupção de gestações com fetos normais nos países onde o feticídio é permitido, como demonstraram LEIBOVITZ et al. (2013).

Os dados disponíveis hoje na literatura demonstram variação na sensibilidade e especificidade das medidas biométricas da cabeça fetal (KURTZ et al., 1980; ASSIS et al., 2014). Essa variação poderia ser justificada pela técnica utilizada, diferença na qualidade dos aparelhos de ultrassom, qualidade das imagens obtidas para aferição da medida além das características da gestante e do feto (presença de outras anomalias associadas, etiologia da microcefalia – genética ou adquirida). Além disso, a apresentação fetal e a insinuação do polo cefálico na pelve podem dificultar a captação de um corte tecnicamente adequado para medição da CC. Nos casos de microcefalia relacionada às TORCHs e ZIKV, a presença de calcificações, ventriculopatias, e a sobreposição dos ossos parietais, principalmente

nos casos de acometimento fetal pelo ZIKV, são fatores que poderiam influenciar nas medidas obtidas. Neste estudo não foi possível afirmar que há correlação entre a qualidade da imagem e o resultado do exame.

VICTORA et al (2016), argumentam em seu relato que ainda pouco se sabe sobre a epidemia que abrange o surto de ZIKV e o consequente aumento da notificação de casos suspeitos de microcefalia, diante dos fatos e outros casos ainda em investigação, a sensibilidade de um corte para a CC de -3DP parece ser muito baixa quando não se quer perder muitos casos. Isso seria um motivo para priorizar a sensibilidade em relação à especificidade de um método, até porque, como dito, a ação multidisciplinar precoce em crianças afetadas demonstram melhores resultados. Por outro lado, como não há tratamento efetivo para a microcefalia congênita, há um forte argumento para priorizar especificidade sobre a sensibilidade.

O aumento da especificidade reduziria o potencial iatrogênico de exames investigativos como a RNM, que para sua realização o feto deve ser anestesiado, e a tomografia computadorizada, na qual a criança é exposta a radiação, ou ainda procedimentos invasivos como a amniocentese. Além disso, evitaria o sofrimento emocional de pais de crianças saudáveis vítimas de um resultado falso-positivo na avaliação de rastreio. Esta abordagem reduziria também os custos de um sistema de saúde já sobrecarregado. Nesta visão, os poucos verdadeiros casos de microcefalia que seriam perdidos por um corte menos sensível que não se beneficiariam de estimulação intelectual precoce, ainda poderiam ser detectados em outras oportunidades durante a infância.

Diante dos resultados aqui obtidos, não foram observados falsos-negativos e encontrou-se alta especificidade quando a medida da cabeça através do ultrassom é aplicada para o diagnóstico pré-natal de microcefalia. Bem como na literatura, constata-se que a ultrasonografia pré-natal parece ser mais precisa na detecção da ausência de microcefalia do que sua presença. Em um primeiro momento uma circunferência craniana abaixo do percentil 2 até -3DP deve ser encarada com otimismo, a não ser que tenha malformações estruturais associadas pois o número de falsos positivos neste intervalo é considerável.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que:

1. Utilizar a curva de Percentis para suspeitar de microcefalia fetal aumenta a probabilidade de falsos positivos. Apesar do corte da circunferência craniana em “abaixo do 2º percentil” e em “-2DP” apresentarem eficácia semelhante no diagnóstico de microcefalia, é o Escore z que deve ser utilizado para diagnosticar essa anomalia.
2. O *cut-off* para diagnóstico de microcefalia fetal de -3 DP ainda é o método de melhor desempenho, porém, na ausência de anormalidades cerebrais associadas, superestima o diagnóstico de microcefalia (0,4 a 1,3%).
3. Não foi possível afirmar que há correlação entre a qualidade da imagem obtida para a medida da circunferência craniana e o resultado do exame.
4. As ultrassonografias realizadas no terceiro trimestre de gravidez diagnosticam mais casos de microcefalia fetal que o segundo trimestre ($p < 0,001$).

5. REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

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

AHLFORS, K.; IVARSSON, S. A; BJERRE, I. Microcephaly and congenital cytomegalovirus infection: a combined prospective and retrospective study of a Swedish infant population. **Pediatrics**, v. 78, n. 6, p. 1058–1063, 1986.

ALCANTARA, D.; O'DRISCOLL, M. Congenital Microcephaly. **American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 166, n. 2, p. 124–139, 2014.

ARTICLE, O. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. , v. 79, n. 1, p. 1–3, 2016.

ASSIS, F. DE; CABRAL, P.; RABELLO, J. Biometria de fetos formalizados : um pool para comparação de modelos de estimativa de idade gestacional. , 2014.

BERGER, I. Prenatal microcephaly: Can we be more accurate? **Journal of Child Neurology**, v. 24, n. 1, p. 97–100, 2009. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354137554>\n<http://dx.doi.org/10.1177/0883073808321045>\n<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=08830738&id=doi:10.1177/0883073808321045&atitle=Prenatal+microcephaly:+Can+>>. .

BESNARD, M.; LASTÈRE, S.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V. M.; MUSSO, D. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, 2014.

BIEBER, F. R. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. R. Romero, G. Pilu, P.

Jeanty, A. Ghidini, and J.C. Hobbins, Appleton and Lange, East Norwalk, CT, 1988, 466 pp., \$89.50. **Teratology**, v. 41, n. 3, p. 354–355, 1990. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/tera.1420410314>>. Acesso em: 13/6/2016.

BONALUMI, S.; TRAPANESE, A.; SANTAMARIA, A.; D'EMIDIO, L.; MOBILI, L. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. **Journal of prenatal medicine**, v. 5, n. 1, p. 1,2,3, 2011.

BRASIL, P.; PEREIRA, JR., J. P.; RAJA GABAGLIA, C.; et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, p. NEJMoa1602412, 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602412>>. .

BROMLEY, B.; BENACERRAF, B. R. Difficulties in the prenatal diagnosis of microcephaly. **Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, v. 14, n. 4, p. 303–306, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602690>>. .

BRUNS, R. F.; ARAUJO JÚNIOR, E.; NARDOZZA, L. M. M.; MARTINS, W. P.; MORON, A. F. Measurements and planes assessed during second-trimester scans in Brazil: an online survey. **The journal of maternalfetal neonatal medicine the official journal of the European Association of Perinatal Medicine the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 25, n. May 2011, p. 2242–7, 2012.

BRUNS, R.; JUNIOR, E.; NARDOZZA, L.; MORON, A. Ultrassonografia obstétrica no Brasil : um apelo à padronização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, p. 3–7, 2012.

BUTLER, D. Microcephaly surge in doubt. **Nature**, v. 495, n. 7438, p. 13–14, 2013.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus Outbreak . . , v. 21, n. 10, p. 1885–1886, 2015.

CAPOBIANGO, J. D.; MITSUKA BREGANÓ, R.; NAVARRO, I. T.; et al. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 364–371, 2014.

CHAUDHRY, S. A.; GAD, N.; KOREN, G. Toxoplasmosis and pregnancy. **Canadian family physician Médecin de famille canadien**, v. 60, n. 4, p. 334–6, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4046541&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

CHERVENAK, F. A.; JEANTY, P.; CANTRINE, F.; et al. The diagnosis of fetal microcephaly. **Am J Obstet Gynecol**, v. 149, n. 5, p. 512–517, 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6742021>>.

CHIBUEZE, E. C.; PARSONS, A. J.; LOPES, K. DA S.; et al. Accuracy of ultrasound scanning relative to reference tests for prenatal diagnosis of microcephaly in the context of Zika virus infection: a systematic review of diagnostic test accuracy. **Bulletin of the World Health Organization**, , n. May, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/online_first/16-178301.pdf>.

CHITTY, L. S.; ALTMAN, D. G.; HENDERSON, A.; CAMPBELL, S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. **British journal of obstetrics and gynaecology**, v. 101, n. 1, p. 35–43, 1994. Disponível em: <<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8297866&retmode=ref&cmd=prlinks\papers2://publication/uid/2B071B19-37B3-4528-8325-19195D6C1896>>.

CIEVS - PARANÁ. **INFORME EPIDEMIOLÓGICO CIEVS – PARANÁ Semana Epidemiológica**. 2016.

COULOMBIER, D.; DANIELSSON, N.; DONACHIE, A.; et al. **RAPID RISK ASSESSMENT ECDC internal response team Internal experts in alphabetical order: External experts consulted and acknowledgements**. .

COUTO, J. C. DE F.; LEITE, J. M. Sinais ultra-sonográficos em fetos portadores de toxoplasmose congênita. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 5, p. 377–382, 2004. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 20/6/2015.

COX, J.; JACKSON, A. P.; BOND, J.; WOODS, C. G. What primary microcephaly can tell us about brain growth. **Trends in Molecular Medicine**, v. 12, n. 8, p. 358–366, 2006.

DAHLGREN, L.; WILSON, R. D. Prenatally diagnosed microcephaly: a review of etiologies. **Fetal diagnosis and therapy**, v. 16, n. 6, p. 323–6, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694733>>. .

DANIEL-SPIEGEL, E.; WEINER, E.; YAROM, I.; et al. Establishment of fetal biometric charts using quantile regression analysis. **Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, v. 32, p. 23–33, 2013.

DETER, R. L.; HARRIST, R. B.; HADLOCK, F. P.; CARPENTER, R. J. Fetal head and abdominal circumferences: I. Evaluation of measurement errors. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 10, n. 8, p. 357–363, 1982.

GILBERT, R.; GRAS, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. **Bjog**, v. 110, n. 2, p. 112–120, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12618153>. .

GUIDELINE, R. A. **Screening , assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero**. 2016.

GUILLEMETTE-ARTUR, P.; BESNARD, M.; EYROLLE-GUIGNOT, D.; JOUANNIC, J. M.; GAREL, C. Prenatal brain MRI of fetuses with Zika virus infection. **Pediatric Radiology**, v. 46, n. 7, 2016.

HADLOCK, F. P.; HARRIST, R. B.; SHARMAN, R. S.; DETER, R. L.; PARK, S. K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 151, n. 3, p. 333–337, 1985.

HADLOCK FP, DETER RL, HARRIST RB, P. S. Fetal Head Circumference : relation to Mentrual age. **American Journal of Radiology**, v. 138, p. 649–653, 1982.

HADLOCK FP, DETER RL, HARRIST RB, P. S. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. , 1984.

HADLOCK, P. ET AL. Fetal Age : Effect of on BPD. **American Journal of Roentgenology**, v. 137, n. 1, p. 83–85, 1981.

HANCOCK, W. T.; MARFEL, M.; BEL, M. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerging infectious diseases**, v. 20, n. 11, p. 1960, 2014.

HOHLFELD, P.; MACALEESE, J; CAPELLA-PAVLOVSKI, M.; GIOVANGRANDI, Y., THULLIEZ, P., FORESTIER, F., DAFFOS, F. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. .

HOLLANDER, N. S. DEN; WESSELS, M. W.; LOS, F. J.; et al. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: Genetic aspects and clinical significance. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 15, p. 282–287, 2000.

CHERVENAK FA, ROSENBERG J, BRIGHTMAN RC, CHITKARA U, J. P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. , 1987.

JEANTY P, COUSAERT E, HOBBS JC, TACK B, BRACKEN M, C. F. A longitudinal study of fetal head biometry. .

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M.; SCHULKIN, J.; GIBBS, R. Congenital toxoplasmosis: a review. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 56, n. 5, p. 296–305, 2001.

KURTZ, A. B.; WAPNER, R. J.; RUBIN, C. S.; et al. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. **J Clin Ultrasound**, v. 8, n. 1, p. 11–16, 1980. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6766470>>. .

LEIBOVITZ, Z.; SHIRAN, C.; HARATZ, K.; TAMARKIN, M.; GINDES, L.; SCHREIBER, L, MALINGER, G, BEN-SIRA, L; LEV, D.; SHAPIRO, I.; BAKRY, H.; WEIZMAN, B. ZREIK, A; KIDRON, D. EGENBURG, S.; ARAD, A.; LERMAN-SAGIE, T. Application of a novel prenatal nomogram for vertical cranial biometry can improve accuracy of microcephaly diagnosis in utero.

LEIBOVITZ, E. DANIEL-SPIEGEL, G. MALINGER, K. HARATZ, M. TAMARKIN, L. GINDES, L. BEN-SIRA, D. LEV, I. SHAPIRO, H. BAKRY, B. WEIZMAN, A. ZREIK, S. EGENBURG, A. ARAD, R. TEPPER, D. KIDRON, T. L.-S. Microcephaly at birth- the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

LE RAY, C.; VIOT, G.; TSATSARIS, V.; ADAMSBAUM, C; GRANGÉ, G. Late onset microcephaly: failure of prenatal diagnosis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 24, p. 479–484, 2004.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus Outbreak , , v. 21, n. 10, p. 1885–1886, 2015.

LONDON, I. T. Zika virus outbreaks prompt warnings to pregnant women. .

LOUGHNA, P.; CHITTY, L.; EVANS, T.; CHUDLEIGH, T. Fetal Size and Dating:

Charts Recommended for Clinical Obstetric Practice. **Ultrasound**, v. 17, n. 3, p. 160–166, 2009.

MALINGER, G.; LERMAN-SAGIE, T.; WATEMBERG, N.; et al. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 20, n. 1, p. 51–56, 2002.

MALINGER, G.; LEV, D.; ZAHALKA, N.; et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of sonographic findings. **American Journal of Neuroradiology**, v. 24, n. 1, p. 28–32, 2003.

MARGONATO, F. B.; SILVA, A. M. R.; SOARES, D. A.; AMARAL, D. A.; PETRIS, A. J. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, 2007.

MARINHO, FÁTIMA; ARAÚJO, VEM; PORTO, DL; REBELLO NETO, DL; FERREIRA, HL; LECCA, R. Microcefalia no Brasil : prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, p. 1–12, 2016.

MCLEOD, R.; KIEFFER, F.; SAUTTER, M.; HOSTEN, T.; PELLOUX, H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 320–344, 2009.

MELAMED, N.; YOGEV, Y.; DANON, D.; et al. Sonographic estimation of fetal head circumference: How accurate are we? **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 37, n. 1, p. 65–71, 2011.

MELO, A. S. DE O.; AGUIAR, R. S.; AMORIM, M. M. R.; et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. **JAMA neurology**, v. 73, n. 12, p. 1–10, 2016.

Disponível

em:

<<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2016.3720>\n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27695855>>. .

MICHAEL A. JOHANSSON, PH.D., LUIS MIER-Y-TERAN-ROMERO, PH.D., JENNITA REEFHUIS, PH.D., SUZANNE M. GILBOA, P. D.; AND SUSAN L. HILLS, M.B., B. S. Zika and the Risk of Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 1, p. 1–3, 2010. Disponível em: <<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+nd+journal#0>>. .

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>>. .

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Epidemiológico**. 2015b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Microcefalia: 1.638 casos confirmados pelo Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/24350-microcefalia-1-638-casos-confirmados-pelo-ministerio-da-saude>>. Acesso em: 12/7/2016a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA E RESPOSTA À OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA E/OU ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)**. 2016b.

MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 10, p. 951–8, 2016a. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1600651>\n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862926>>. .

MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, p. 160210140106006, 2016b. Disponível em:

<<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1600651>>. .

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. *Lancet*. **Anais...** . v. 363, p.1965–1976, 2004.

MYSOREKAR, I. U.; PH, D.; DIAMOND, M. S.; PH, D. Modeling Zika Virus Infection in Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, p. 481–484, 2016.

NAING, Z. W.; SCOTT, G. M.; SHAND, A.; et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: A review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 56, n. 1, p. 9–18, 2016.

OLIVEIRA MELO, A. S.; MALINGER, G.; XIMENES, R.; et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, 2016.

OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S. DE; XIMENES, R.; ROBERTSON, R. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus : What the Radiologist Can Expect to See. , v. 281, n. 1, p. 203–218, 2016.

PAPAGEORGHIU, A. T.; KEMP, B.; STONES, W.; et al. Ultrasound based gestational age estimation in late pregnancy. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, p. n/a–n/a, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/uog.15894>>. .

PASSEMARD, S.; KAINDL, A. M.; VERLOES, A. Microcephaly. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 111, p. 129–141, 2013.

PERSUTTE, W. H. Microcephaly--no small deal. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 11, n. 5, p. 317–8, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9644768>>. .

PILU GIANLUIGI, BUJUKKURT, SELIM; G. M. Microcephaly. , p. 4–6.

RASMUSSEN, S. A.; JAMIESON, D. J.; HONEIN, M. A.; PETERSEN, L. R. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **New England Journal of Medicine**, p. 1–7, 2016.

RORMAN, E.; ZAMIR, C. S.; RILKIS, I.; BEN-DAVID, H. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. **Reproductive Toxicology**, 2006.

ROTTEM, S.; CHERVENAK, F. A. Ultrasound diagnosis of fetal anomalies. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 17–40, 1990.

RUBIN, E. J.; PH, D.; GREENE, M. F.; BADEN, L. R. Zika Virus and Microcephaly. , p. 1–2, 2016.

SALOMON, G. Transcending the Qualitative-Quantitative Debate: The Analytic and Systemic Approaches to Educational Research. **Educational Researcher**, v. 20, n. 6, p. 10–18, 1991. Disponível em: <<http://edr.sagepub.com/cgi/doi/10.3102/0013189X020006010>>. .

SANDRO, A.; SOUZA, R.; FIGUEIROA, J. N. Altered intrauterine ultrasound , fetal head circumference growth and neonatal outcomes among suspected cases of congenital Zika syndrome in Brazil. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infantil**, v. 16, p. 7–15, 2016.

SARNO, M.; SACRAMENTO, G. A.; KHOURI, R.; et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 2, p. e0004517, 2016. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004517>>. .

SCHULER-FACCINI L, RIBEIRO EM, FEITOSA IM, ET AL. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly. .

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E. M.; FEITOSA, I. M.; et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015. **Weekly**, v. 65, n. 3, 2016.

SÉRGIO, N.; CARVALHO, D.; FREITAS, B.; CARVALHO, D.; FUGAC, C. A. Review article Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence : a review of literature and Brazilian data. , v. 0, n. 3, p. 282–289, 2016.

SEVER, J. L.; ELLENBERG, J. H.; LEY, A. C.; et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. **Pediatrics**, v. 82, n. 2, p. 181–92, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3041362>>. .

SMFM PUBLICATIONS, C. SMFM Statement: Ultrasound Screening for Fetal Microcephaly Following Zika Virus Exposure. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2016. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.043>>. .

SNIJDERS RJM, N. K. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. , 1984.

STAPLES, J. E.; DZIUBAN, E. J.; FISCHER, M.; et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. , v. 65, n. 3, p. 63–67, 2016. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr>>. .

STOLER-PORIA, S.; LEV, D.; SCHWEIGER, A.; LERMAN-SAGIE, T.; MALINGER, G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 36, n. 2, p. 154–158, 2010.

STOLER-PORIA, S.; SCHWEIGER, A.; LERMAN-SAGIE, T.; MALINGER, G.; LEV, D. Microcephaly diagnosed during pregnancy[]. **Harefuah**, v. 149, n. 1, p. 37–40, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422839>>. .

TEISSIER, N.; FALLET-BIANCO, C.; DELEZOIDE, A.-L.; et al. Cytomegalovirus-induced brain malformations in fetuses. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 73, n. 2, p. 143–58, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423639>> .

THOMAS H. WELLER, M.D., JAMES B. HANSHAW, M.D., AND D. E. S. Virologic and Clinical Observations on Cytomegalic Inclusion Disease. , 1962.

VAZ, R. S.; RAULI, P.; MELLO, R. G.; CARDOSO, M. A. Toxoplasmose Congênita: Uma doença negligenciada? Atual política de saúde pública brasileira. **Field Actions Science Reports**, v. 3, n. 3, p. 0–8, 2011.

VICTORA CG, SCHULER-FACCINI L, MATIJASEVICH A, RIBEIRO E, PESSOA A, B. F. Microcephaly in Brazil : how to interpret reported numbers ? **The Lancet**, v. 387, p. 621–624, 2016.

WEGRZYN, P.; BOROWSKI, D.; BOMBA-OPON, D.; WIELGOS, M. Accuracy of sonographic estimation of fetal head circumference. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 37, n. 6, p. 743, 2011.

WHO Child Growth Standards. 2003.

WOODS, C. G. Human microcephaly. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 14, n. 1, p. 112–117, 2004.


WOODS, C. G.; PARKER, A. Investigating microcephaly. **Archives of disease in childhood**, v. 98, n. 9, p. 707–13, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814088>> .

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Birth defects surveillance: a manual for programme managers**. 2014.

YAMAMOTO, A. Y. Infecções congênitas e perinatais Congenital and perinatal infections. , v. 75, p. 15–30, 1999

APÊNDICE 1

APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO ENVIADO POR EMAIL ÀS PACIENTES



Pós Graduação em Tocoginecologia HC-UFPR - Dissertação de Mestrado Dra. Débora

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nós, Débora de P. Soares de M. Albuquerque e Rafael Frederico Bruns, somos médicos do corpo clínico da **Fetalmed** e estamos realizando uma pesquisa intitulada: "**Avaliação da performance do diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia no período pré-natal utilizando a curva de hadlock**", pelo **Hospital de Clínicas da UFPR**.

O objetivo da pesquisa é avaliar a qualidade do método diagnóstico de microcefalia no bebê ainda dentro da barriga. Para isso, selecionamos pacientes que realizaram exames na Fetalmed no período de março de 2011 a março de 2015 e avaliamos a medida da cabeça do bebê no momento do exame. Gostaríamos de comparar com a medida da cabeça do bebê ao nascer para saber se a forma como se mede a cabeça do bebê e a curva de normalidade utilizada atualmente nas clínicas de ultrassonografia é confiável.

Como a microcefalia voltou a chamar a atenção devido aos casos de infecções pelo Zika Vírus, é de extrema importância avaliar os métodos diagnósticos que são utilizados diariamente, e caso necessário, melhorá-los.

Assim, solicitamos que responda a esse questionário a seguir: são apenas 5 perguntas sobre o seu pré-natal e parto. Para a última questão é necessário um dado que consta na carteirinha do bebê que é preenchida pelo pediatra ao nascimento (a mesma que contém o carimbo do pezinho). Para responder o questionário você precisará de menos de 5 minutos. Responder à essas perguntas não envolverá qualquer risco. A sua identificação e a do bebê não serão divulgadas.

Ao responder às questões, consideraremos que aceitou participar da pesquisa e compreendeu os objetivos, a forma como será realizada e os benefícios envolvidos, conforme descrevemos acima. Caso não concorde, apenas ignore e não responda ao questionário;
Caso tenha outras dúvidas a respeito da pesquisa você pode nos contatar os pesquisadores através do email: debora@fetalmed.net

Agradecemos desde já a sua colaboração! Vamos começar?

*** 1. O seu bebê foi diagnosticado com microcefalia ou alguma alteração do cérebro após o nascimento?**

Não

Sim, obteve diagnóstico de microcefalia.

Sim, obteve diagnóstico de outra alteração cerebral.

Se você escolheu a última alternativa, qual foi a outra alteração?

*** 2. Com quantas semanas de gravidez nasceu o seu bebê (idade gestacional)?**

* 3. Com quantos gramas aproximadamente nasceu o seu bebê (g)?

* 4. Você teve alguma destas infecções durante a gestação (marque a alternativa)?

- Toxoplasmose
- Rubéola
- Citomegalovírus
- Zika
- Não tive nenhuma dessas infecções durante a gravidez.
- Não lembro se tive alguma dessas infecções.

* 5. Qual a medida da cabeça do seu bebê (Perímetro Cefálico - PC) ao nascimento? (Essa medida está anotada na carteirinha do bebê, que é aquela preenchida pelo pediatra na sala de parto, a mesma que contém o carimbo do pézinho).

* 6. Se a sua resposta à primeira pergunta (número 1) foi "sim": seu bebê está sendo acompanhado por especialistas (médico neurologista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo...)?

- Sim
- Não
- Outro (especifique)

APÊNDICE 2

APÊNDICE 2 - ARTIGO FORMATADO PARA PERIÓDICO PRENATAL DIAGNOSIS (ISSN: 0197-3851).

PRENATAL DIAGNOSIS OF MICROCEPHALY DURING THE ZIKA EPIDEMIC:
WHERE DO WE STAND?

Objective: To compare the performance of the current method used for prenatal ultrasound diagnosis of microcephaly based on the Z-score (gold standard) with the use of the percentile curve, a more commonly used method in clinical practice. **Method:** 1.683 ultrasounds from 400 pregnant women who underwent prenatal ultrasounds at Fetalmed, a private clinic in Curitiba, Brazil, were analyzed. Fetal head circumference was measured and classified according to the distribution on the curve proposed by Hadlock et al., for suspected cases of fetal microcephaly. Four criteria were used: measurements below the 5th percentile, those below the 2nd percentile, those two standard deviations (SDs) below the expected mean for gestational age, and those 3 SDs below the expected mean for gestational age. A questionnaire was given to the patients to determine whether the suspected cases of microcephaly were confirmed after birth. **Results:** Based on the cut-off point of $-3SD$ from the mean for gestational age, $-2SD$ from the mean for gestational age, below the 2nd percentile and below the 5th percentile, the probability of a false positive were 0.9%, 4.2%, 3.9% and 8% respectively. **Conclusion:** The use of the percentile curve to identify fetal microcephaly cases increases the likelihood of false positives.

Keywords: Microcephaly; Prenatal ultrasound; Congenital infection; Zika virus; Head circumference

INTRODUCTION

According to the Brazilian National Vital Statistics System (SINASC), the prevalence of microcephaly at birth in 2000 was 5.5 cases of every 100,000 births; in 2010, it was 5.7 cases, and in 2015, it reached 12.5 cases. This substantial increase in cases with microcephaly in the country in 2015 was associated with the simultaneous outbreak of the Zika virus.^{1,2,3,4,5}

Microcephaly is frequently associated with mental retardation, and in 90% cases, the newborn has a poor prognosis.⁶ Long-term consequences depend on concomitant brain abnormalities. Newborns with microcephaly because of infection who do not die require extensive multidisciplinary care in an attempt to limit sequelae and to stimulate development as much as possible.^{7,8} Therefore, early prenatal diagnosis of microcephaly is ideal.

The method currently used to monitor fetal development is obstetric ultrasound. Despite its tendency to overestimate prenatal diagnosis of microcephaly, it is still considered the gold standard.⁹⁻¹¹

Although the diagnosis of fetal microcephaly using the Z-score has been established in the literature, this curve is not available in the software used with ultrasound devices. Its use is, therefore, limited among professionals who interpret prenatal exams. The Hadlock percentile curve is the standard curve used in 100% ultrasound machines;¹²⁻¹⁴ therefore, it is the method most commonly used in medical reports and Obstetric clinical practice.

Since the Zika outbreak, many pregnant women and obstetricians alike have begun to overvalue fetal head measurement in prenatal reports, which generates doubts and concerns that are often unwarranted. Clarification regarding the performance of diagnostic methods used for microcephaly is currently more

important. With this information, investigations into suspicious findings can be performed properly. Moreover, unnecessary exams and wasted health services can be avoided, pregnant women and their families can be spared unnecessary concern over false positives, and in countries where abortion is permitted, unnecessary terminations can be avoided.^{15,16}

METHODS

This was an observational, cross-sectional, and retrospective study. This study considered pregnant women who had undergone prenatal ultrasounds at a private clinic in Curitiba, Paraná State, Brazil, from March 2011 to March 2015. The exams were performed by 10 physicians specialized in fetal medicine. The Voluson 730 Expert (General Electric, GE) ultrasound device was used with convex and/or volume transabdominal transducers.

The study included patients with singleton pregnancies who had undergone at least one obstetric ultrasound in the second trimester and one in the third trimester [between the gestational ages (GAs) of 16 and 40 weeks. The start of the third trimester was established at 189 days of gestation.

Women pregnant with twins, fetuses with abnormalities in the central nervous system parenchyma diagnosed via ultrasound, and cases of fetal death were excluded from the study. The pregnancy had to be clearly dated, and GA had to be defined by the crown–rump length based on an ultrasound performed up to 13 weeks and 6 days or by the date of last menstruation in cases in which GA was compatible with the crown–rump length with a difference of ± 4 days compared with the ultrasound from the first trimester.

Head circumference (HC) measurements were standardized using the method described by Jeanty.¹⁷ Images were stored in the image database of the medical report online system used by the private clinic (Cliniworks - developed by Microdev Software).

The equation used to predict HC with the lowest standard deviation (SD) was that provided by Hadlock:

$$HC = -11.48 + 1.56 * GA - 0.0002548 * GA^3; SD = 1 \text{ cm}, r^2 = 98.1\%$$

HC measurement in each exam was classified using the curve proposed by Hadlock et al.^{12-14,18} and was then evaluated in terms of percentiles and the Z-score. The Z-score was defined as the difference between the measured and average values for GA (in cm) divided by SD, which was standardized at 1. The percentile was based on the normal distribution in the curve established by Hadlock.¹⁴

The exams were divided into two groups (those performed in the second trimester and third trimester), and the results were classified as suspected cases of fetal microcephaly based on four criteria, the latter two of which (c and d) are cut-off points that define the ultrasound diagnosis of microcephaly, according to the literature:^{14,19}

- a) measurements below the 5th percentile
- b) measurements below the 2nd percentile
- c) measurements 2 SDs below the expected mean for GA
- d) measurements 3 SDs below the expected mean for GA

The first criterion (a) was used because it is the minimum reference value considered normal by WHO, and the second criterion (c) was used because it is the

minimum value recorded by the ultrasound device. Measurements that did not fit into these criteria were considered normal.

Based on the initial sample of 8,095 exams, 401 pregnant women were excluded for not having undergone at least one exam during the second trimester and one exam during the third trimester. This left a total of 1,787 pregnant women who had undergone 7,481 exams. For the statistical analysis, 400 pregnant women were randomly selected from this cohort to serve as a representative sample of all pregnant women. To this end, the =RAND() function¹ in Microsoft Excel 2011, version 14.0.0, was used. In the second stage of the study, a questionnaire was created on the SurveyMonkey platform and sent out via email to the selected women. The objective of the questionnaire was to determine whether suspected cases of fetal microcephaly had been confirmed after birth. Thirty days after the e-mail was sent, 90 responses had been obtained. To complete the pre-determined sample of 400 women, the researcher contacted the other women via telephone to manually fill out the questionnaire. Personal information of the women and newborns has been treated as confidential.

To calculate sensitivity, three cases from the literature in which suspected microcephaly was confirmed after birth were added to the selected sample.^{20,21} We first contacted other Brazilian researchers to obtain data on infants born with microcephaly secondary to the Zika virus, but these efforts were unsuccessful. An extensive search in the literature published until November 2016 was then performed to select the cases. Only three reports in which HC had been measured in millimeters and the exact GA was known were included. For this analysis, the prevalence of microcephaly was considered 0.139% or 139 cases of microcephaly in every 100,000 live births, as determined by SINASC in 2015.

Statistical Analysis

Data were transferred to Excel 2011, version 14.0.0. After correlating the exams with the outcomes of the pregnancies, the results of the quantitative variables were described as means, SDs, medians, minimum values, maximum values, and quartiles. Categorical variables were described as frequencies and percentiles. Sensitivity, specificity, accuracy, probability of a false positive, and probability of a false negative were estimated to evaluate the quality of the ultrasound exam (HC measurements) for microcephaly diagnosis. Positive and negative predictive values were also estimated. Binomial distribution was used to compare the second and third trimesters in terms of the proportion of suspected cases of fetal microcephaly. P values < 0.05 indicated statistical significance. Data were analyzed using the SPSS Statistics program, version 20 (IBM).

RESULTS

The analysis was first performed based on the results of the 1,683 ultrasound exams of 400 pregnant women that were performed during the second and third trimesters; of these, 640 (38%) were from the second trimester and 1043 (62%) were from the third trimester. Subsequently, three cases from the literature were included; all of which included a single ultrasound assessment in the third trimester.

A graph was created (Figure 1) to compare HC measurements obtained in the study to those on Hadlock's curve. There was no significant distance between the curves.

Figure 1**Descriptive Statistics: Z-Score and HC Measurement Percentile**

Frequencies and percentiles of the exams with normal results or with results compatible with suspected cases of fetal microcephaly were evaluated according to the four criteria proposed for this sample of 400 fetuses. When the diagnostic criterion of HC lower than the 5th percentile (used to refer to suspected cases) was applied, 8% of the fetuses (134 ultrasounds) were considered microcephalic. For the second criterion (suspected cases below the 2nd percentile), 3.9% of the exams (66) suggested suspected cases of fetal microcephaly. When the cut-off of $-3SD$ was used, 0.9% of the exams (15 HC measurements) were classified as suspected cases of fetal microcephaly.

Ultrasound Exam Performance in Microcephaly Diagnoses

According to the responses obtained in the questionnaire, none of the fetuses received a confirmed diagnosis of microcephaly after birth.

In the sample of 403 fetuses (the study sample plus the three cases of microcephaly from the literature), sensitivity, specificity, accuracy, probability of a false positive, and probability of a false negative were estimated for each of the four criteria. Positive and negative predictive values were also estimated (Table 1).

Confidence intervals were determined only for specificity, probability of a false positive, and accuracy. Because of the low number of confirmed cases with microcephaly, these intervals could not be determined for sensitivity and probability of a false negative.

Table 1

DISCUSSION

The diagnosis of fetal microcephaly is based on the finding of an abnormally small HC. The diagnostic criteria involving the Z-score, which defines fetal microcephaly as an HC of ≥ 2 SDs below the mean, are still considered as the gold standard.^{17,19,22,23}

However, there are no ultrasound machines to date that include the Z-score curve in their software. Its use in medical reports is, therefore, not practical, which may be one of the reasons why this HC classification is not used more regularly by ultrasound technicians, nurses, or physicians. The standard curve used in equipment to make fetal measurements and as a consequence, in medical reports and reference material available to obstetricians, is the Hadlock's percentile curve. Until now, there were no studies in the literature comparing the performance of the percentile curve to that of the curve for ranges in SDs from the mean for the diagnosis of fetal microcephaly, and existing studies focus on the postnatal diagnosis of the condition.

When HC is lower than the 2nd percentile of the Hadlock chart, it is difficult to identify how much lower the measurements are relative to those expected for GA. This occurs because the minimum values in ultrasound machines are set at the 2nd percentile. Among normal babies, this curve is typically sufficient to demonstrate progression during pregnancy and to detect any growth issues that may compromise the fetus. However, to determine a prognosis and the steps to be taken in cases of microcephaly, small differences in HC become important and the Z-score classification is better suited to this task. In normal pregnancies, these small changes in measurements are less relevant.

Figure 2

Very similar values for specificity, probability of a false positive, positive predictive value, and accuracy were obtained for the measurements performed on the sample, according to the two following criteria: below the 2nd percentile and 2 SDs below the mean. Therefore, in cases of fetuses with HCs below the 2nd percentile, a detailed neurosonography exam is indicated. The 5th percentile is the cut-off point of the lowest accuracy and should not be used to define suspected cases of fetal microcephaly. For professionals who produce reports that use percentiles to define the normality of the measurements, the use of the proposed tables with SD ranges is suggested. The report should include remarks regarding whether the results should be characterized as a suspected case of fetal microcephaly to guide the conduct of the professional who will receive the results.²⁴

Given the rarity of microcephaly, fetal ultrasound is not accurate in identifying true cases of microcephaly. Although it is currently the only method available for fetal monitoring in obstetrics and the applied cut-off points of 2 or 3 SDs below the mean for diagnosing fetal microcephaly provide good specificity, this method still overestimates cases with microcephaly relative to post-natal diagnoses. If only the head size measured using this method is considered, it may result in the termination of normal fetuses in countries in which abortion is legal.¹⁶

In the protocol for cases in which the pregnant woman was exposed to the Zika virus, the Society for Fetal and Maternal Medicine (SMFM) suggests that in cases in which fetal HC is 2 SDs below the mean, a detailed neurosonography exam should be performed. Isolated fetal microcephaly should be defined as ≤ 3 SDs below the mean for GA, and the diagnosis of pathological microcephaly may be considered certain when HC is at least 5 SDs below the mean.²⁴ This cut-off point has been

corroborated with a reasonable confidence level in a recent systematic review.²⁵ The results of the present study were consistent with those of previous studies, i.e., fetuses with an HC of 2 or 3 SDs below the mean did not have a confirmed diagnosis of microcephaly at birth, and the use of a cut-off point of 3 SDs below the mean reduces the rate of false positives. Furthermore, to identify fetuses with a higher likelihood of neurological damage, the use of this cut-off point appears to be more interesting in the context of a microcephaly surge. Patients with microcephaly benefit from early intellectual stimulation, which can, therefore, be scheduled by both parents and physicians during the pregnancy.

In the results obtained herein, no false negatives were observed, and the specificity was high when HC measurement was used to determine a prenatal diagnosis of microcephaly. As in the literature, these results show that prenatal ultrasound appears to be more precise in detecting the absence of microcephaly than in detecting the presence of the condition. HC below the 2nd percentile but up to 3 SDs from the mean should be treated as a favorable result if there are no associated structural malformations because the number of false positives within this range is significant.

References

1. Ministério da Saúde. Brazilian Ministry of Health Confirms Association between the Zika Virus and Microcephaly (Original Title in Portuguese: *Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia*) [Internet]. 2015.
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia> Accessed July 12,2016.
2. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brasil, 2015. (original title in Portuguese: *Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia*) MMWR. 2016;65.
3. Cox J, Jackson AP, Bond J, Woods CG. What primary microcephaly can tell us about brain growth. *Trends Mol Med* 2006;12:358-366.
4. Butler D. Microcephaly surge in doubt. *Nature* 2013;495:13-14.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951-958.
6. Sandro A, Souza R, Figueiroa JN. Altered intrauterine ultrasound, fetal head circumference growth and neonatal outcomes among suspected cases of congenital Zika syndrome in Brazil. *Rev Bras Saúde Matern Infantil* 2016;16:7-15.
7. McLeod R, Kieffer F, Sautter M et al. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:320-344.
8. Vaz RS, Rauli P, Mello RG, Cardoso MA. Congenital toxoplasmosis: a

- neglected disease? Current Brazilian public health policy (Original Title in Portuguese: *Toxoplasmose Congênita: Uma doença negligenciada? Atual política de saúde pública brasileira*). FACTS Reports 2011;3:0-8.
9. Den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ et al. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: Genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:282-287.
 10. WHO Child Growth Standards. 2003.
http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf Accessed July 19, 2016.
 11. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A et al. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:154-158.
 12. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK., et al. Fetal Age : Effect of head shape on BPD. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:83-85.
 13. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal head circumference : relation to menstrual age. *Am J Radiol* 1982;138:649-653.
 14. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984;152:497-501.
 15. Daniel-Spiegel E, Weiner E, Yarom I et al. Establishment of fetal biometric charts using quantile regression analysis. *J Ultrasound Med* 2013;32:23-33.
 16. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, et al. Microcephaly at birth- the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *J Chem Inf Model* 2013;53:1689-1699.
 17. Jeanty P, Coussaert E, Hobbins JC et al. A longitudinal study of fetal head biometry. *Am J Perinat* 1984;1:118-128.

18. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1984;4:497-501.
19. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:512-517.
20. Sarno M, Sacramento GA, Khouri Ret al. Zika virus infection and stillbirths: a case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. *PLOS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004517.
21. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6-7.
22. Abuelo D. Microcephaly syndromes. *Semin Pediat Neurol* 2007;14:118-127.
23. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS et al. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980;8:11-16.
24. SMFM Publications C. SMFM Statement: ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:B2-B4.
25. Chibueze EC, Parsons AJ, Lopes K da S et al. Accuracy of ultrasound scanning relative to reference tests for prenatal diagnosis of microcephaly in the context of Zika virus infection: a systematic review of diagnostic test accuracy. [Submitted] *Bull World Health Organ*. E-pub: 25 May 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.178301>.

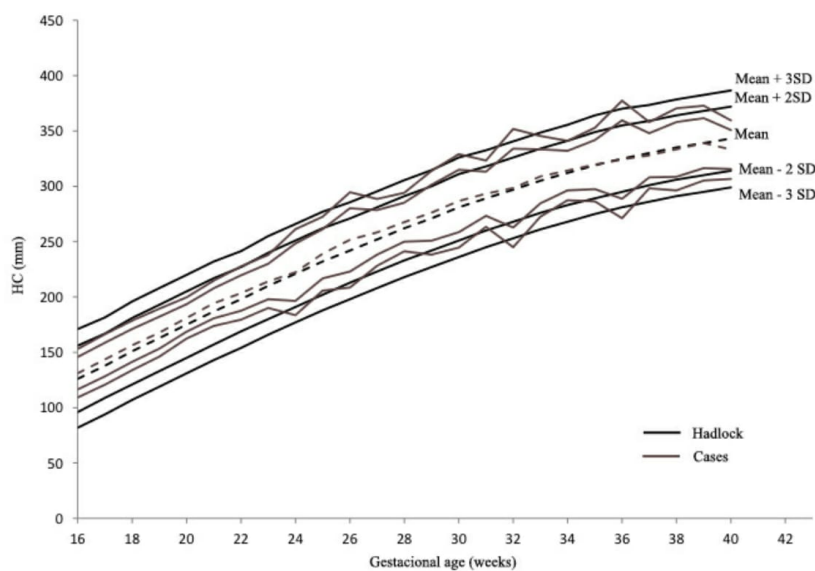


Figure 1 Sample distribution relative to the Hadlock's curve for head circumference measurements

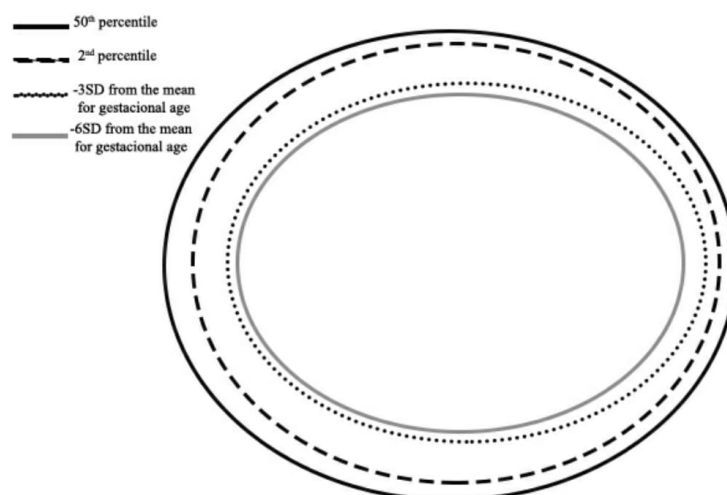
Criterion (suspected case)	Quality Index	2 nd Trimester	3 rd Trimester	2 nd and 3 rd Trimesters
<5 th Percentile	Sensitivity		100%	100%
	Prob. of a false negative		0%	0%
	Specificity	96.7% (95.3%– 98.1%)	89.2% (87.3%– 91.1%)	92% (90.7%– 93.3%)
	Prob. of a false positive	3.3% (1.9%– 4.7%)	10.8% (8.9%– 12.7%)	8% (6.7%–9.3%)
	Accuracy		89.2% (87.3%– 91.1%)	92.1% (90.8%– 93.3%)
	Positive predictive value [†]		1.3%	1.7%
	Negative predictive value [†]		100%	100.0%
	<2 nd Percentile	Sensitivity		100%
Prob. of a false negative			0%	0%
Specificity		99.1% (98.3%– 99.8%)	94.2% (92.8%– 95.7%)	96.1% (95.2%– 97%)
Prob. of a false positive		0.9% (0.2%– 1.7%)	5.8% (4.3%–7.2%)	3.9% (3%–4.8%)

	Accuracy		94.3% (92.9%– 95.7%)	96.1% (95.2%– 97%)
	Positive predictive value [†]		2.4%	3.4%
	Negative predictive value [†]		100%	100.0%
<hr/>				
<2 SDs from the mean	Sensitivity		100%	100%
	Prob. of a false negative		0%	0%
	Specificity	98.9% (98.1%– 99.7%)	94% (92.5%– 95.4%)	95.8% (94.9%– 96.8%)
	Prob. of a false positive	1.1% (0.3%– 1.9%)	6% (4.6%–7.5%)	4.2% (3.2%– 5.1%)
	Accuracy		94% (92.5%– 95.4%)	95.8% (94.9%– 96.8%)
	Positive predictive value [†]		2.3%	3.2%
	Negative predictive value [†]		100%	100.0%
<hr/>				
<3 SDs from the mean	Sensitivity		100%	100%
	Prob. of a false negative		0%	0%
	Specificity	99.8% (99.5%–	98.7% (98%–	99.1% (98.7%–

	100%)	99.4%)	99.6%)
Prob. of a false positive	0.2% (0%–0.5%)	1.3% (0.6%–2%)	0.9% (0.4%–1.3%)
Accuracy		98.7% (98%–99.4%)	99.1% (98.7%–99.6%)
Positive predictive value [†]		9.4%	13.5%
Negative predictive value [†]		100%	100.0%

[†]Prevalence: 0,139%

Table 1 Performance of the four criteria used to diagnose microcephaly (N = 1,686)



The figure clearly shows the slight difference between HC according to the criterion of 3 SDs below the mean (dotted line), which is the point at which the fetus still has a good prognosis and that according to the criterion of 6 SDs below the mean (grey line), which is the point at which the prognosis is worse and is most commonly associated with the malformations characteristic of Zika virus infection. The latter measurement was based on the description of a case in the literature²⁰ in which the fetus developed microcephaly after the mother was infected by the Zika virus in the first trimester.

Figure 2 Representation of head circumference measurements of a 30-week fetus in the 50th percentile, 2nd percentile, 3 standard deviations from the mean, and 6 standard deviations from the mean.

ANEXO 1

ANEXO 1 - REFERÊNCIAS DA CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA PARA A IDADE GESTACIONAL (SEXO FEMININO) – INTERGROWTH 21ST



Head circumference (cm) Girls



Gestational age (weeks+days)	z scores (Standard Deviations)						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17.41	18.97	20.53	22.09	23.65	25.21	26.77
24+1	17.54	19.10	20.66	22.22	23.78	25.34	26.90
24+2	17.66	19.22	20.78	22.34	23.90	25.46	27.02
24+3	17.79	19.35	20.91	22.47	24.03	25.59	27.15
24+4	17.92	19.48	21.04	22.60	24.16	25.72	27.28
24+5	18.04	19.60	21.16	22.72	24.28	25.84	27.40
24+6	18.17	19.73	21.29	22.85	24.41	25.97	27.53
25+0	18.30	19.86	21.42	22.98	24.54	26.10	27.66
25+1	18.42	19.98	21.54	23.10	24.66	26.22	27.78
25+2	18.55	20.11	21.67	23.23	24.79	26.35	27.91
25+3	18.68	20.24	21.80	23.36	24.92	26.48	28.04
25+4	18.80	20.36	21.92	23.48	25.04	26.60	28.16
25+5	18.93	20.49	22.05	23.61	25.17	26.73	28.29
25+6	19.06	20.62	22.18	23.74	25.30	26.86	28.42
26+0	19.19	20.75	22.31	23.87	25.43	26.99	28.55
26+1	19.31	20.87	22.43	23.99	25.55	27.11	28.67
26+2	19.44	21.00	22.56	24.12	25.68	27.24	28.80
26+3	19.57	21.13	22.69	24.25	25.81	27.37	28.93
26+4	19.69	21.25	22.81	24.37	25.93	27.49	29.05
26+5	19.82	21.38	22.94	24.50	26.06	27.62	29.18
26+6	19.95	21.51	23.07	24.63	26.19	27.75	29.31
27+0	20.07	21.63	23.19	24.75	26.31	27.87	29.43
27+1	20.20	21.76	23.32	24.88	26.44	28.00	29.56
27+2	20.33	21.89	23.45	25.01	26.57	28.13	29.69
27+3	20.45	22.01	23.57	25.13	26.69	28.25	29.81
27+4	20.58	22.14	23.70	25.26	26.82	28.38	29.94
27+5	20.71	22.27	23.83	25.39	26.95	28.51	30.07
27+6	20.83	22.39	23.95	25.51	27.07	28.63	30.19
28+0	20.96	22.52	24.08	25.64	27.20	28.76	30.32
28+1	21.09	22.65	24.21	25.77	27.33	28.89	30.45
28+2	21.21	22.77	24.33	25.89	27.45	29.01	30.57
28+3	21.34	22.90	24.46	26.02	27.58	29.14	30.70
28+4	21.47	23.03	24.59	26.15	27.71	29.27	30.83
28+5	21.59	23.15	24.71	26.27	27.83	29.39	30.95
28+6	21.72	23.28	24.84	26.40	27.96	29.52	31.08
29+0	21.85	23.41	24.97	26.53	28.09	29.65	31.21
29+1	21.98	23.54	25.09	26.65	28.21	29.77	31.33
29+2	22.10	23.66	25.22	26.78	28.34	29.90	31.46
29+3	22.23	23.79	25.35	26.91	28.47	30.03	31.59



Head circumference (cm) Girls

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	z scores (Standard Deviations)						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
29+4	22.36	23.92	25.48	27.04	28.60	30.16	31.72
29+5	22.48	24.04	25.60	27.16	28.72	30.28	31.84
29+6	22.61	24.17	25.73	27.29	28.85	30.41	31.97
30+0	22.74	24.30	25.86	27.42	28.98	30.54	32.10
30+1	22.86	24.42	25.98	27.54	29.10	30.66	32.22
30+2	22.99	24.55	26.11	27.67	29.23	30.79	32.35
30+3	23.12	24.68	26.24	27.80	29.36	30.92	32.48
30+4	23.24	24.80	26.36	27.92	29.48	31.04	32.60
30+5	23.37	24.93	26.49	28.05	29.61	31.17	32.73
30+6	23.50	25.06	26.62	28.18	29.74	31.30	32.86
31+0	23.62	25.18	26.74	28.30	29.86	31.42	32.98
31+1	23.75	25.31	26.87	28.43	29.99	31.55	33.11
31+2	23.88	25.44	27.00	28.56	30.12	31.68	33.24
31+3	24.00	25.56	27.12	28.68	30.24	31.80	33.36
31+4	24.13	25.69	27.25	28.81	30.37	31.93	33.49
31+5	24.26	25.82	27.38	28.94	30.50	32.06	33.62
31+6	24.38	25.94	27.50	29.06	30.62	32.18	33.74
32+0	24.51	26.07	27.63	29.19	30.75	32.31	33.87
32+1	24.64	26.20	27.76	29.32	30.88	32.44	34.00
32+2	24.76	26.32	27.88	29.44	31.00	32.56	34.12
32+3	24.89	26.45	28.01	29.57	31.13	32.69	34.25
32+4	25.02	26.58	28.14	29.70	31.26	32.82	34.38
32+5	25.15	26.71	28.27	29.83	31.39	32.95	34.50
32+6	25.27	26.83	28.39	29.95	31.51	33.07	34.63



Head circumference (Girls)

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
33+0	26.15	27.75	29.14	30.46	31.83	33.33	35.07
33+1	26.27	27.86	29.24	30.55	31.92	33.41	35.14
33+2	26.38	27.96	29.34	30.64	32.00	33.48	35.20
33+3	26.49	28.07	29.44	30.73	32.08	33.55	35.27
33+4	26.61	28.17	29.53	30.82	32.16	33.63	35.33
33+5	26.71	28.27	29.62	30.91	32.24	33.70	35.39
33+6	26.82	28.37	29.72	30.99	32.32	33.77	35.45
34+0	26.93	28.47	29.81	31.08	32.39	33.84	35.51
34+1	27.04	28.57	29.90	31.16	32.47	33.90	35.57
34+2	27.14	28.66	29.99	31.24	32.55	33.97	35.63
34+3	27.24	28.76	30.07	31.32	32.62	34.04	35.69
34+4	27.34	28.85	30.16	31.40	32.69	34.11	35.75
34+5	27.44	28.94	30.25	31.48	32.77	34.17	35.80
34+6	27.54	29.03	30.33	31.56	32.84	34.23	35.86
35+0	27.63	29.12	30.41	31.64	32.91	34.30	35.91
35+1	27.73	29.21	30.49	31.71	32.98	34.36	35.97
35+2	27.82	29.29	30.57	31.79	33.04	34.42	36.02
35+3	27.92	29.38	30.65	31.86	33.11	34.48	36.08
35+4	28.01	29.46	30.73	31.93	33.18	34.54	36.13
35+5	28.10	29.55	30.81	32.00	33.24	34.60	36.18
35+6	28.19	29.63	30.88	32.07	33.31	34.66	36.23
36+0	28.27	29.71	30.96	32.14	33.37	34.72	36.28
36+1	28.36	29.79	31.03	32.21	33.44	34.78	36.33
36+2	28.44	29.87	31.11	32.28	33.50	34.83	36.38
36+3	28.53	29.94	31.18	32.35	33.56	34.89	36.43
36+4	28.61	30.02	31.25	32.41	33.62	34.94	36.48
36+5	28.69	30.10	31.32	32.48	33.68	35.00	36.53
36+6	28.77	30.17	31.39	32.54	33.74	35.05	36.58
37+0	28.85	30.24	31.46	32.61	33.80	35.11	36.62
37+1	28.93	30.32	31.52	32.67	33.86	35.16	36.67
37+2	29.01	30.39	31.59	32.73	33.91	35.21	36.71
37+3	29.08	30.46	31.66	32.79	33.97	35.26	36.76
37+4	29.16	30.53	31.72	32.85	34.03	35.31	36.80
37+5	29.23	30.60	31.78	32.91	34.08	35.36	36.85
37+6	29.30	30.66	31.85	32.97	34.13	35.41	36.89
38+0	29.37	30.73	31.91	33.03	34.19	35.46	36.93
38+1	29.45	30.80	31.97	33.08	34.24	35.51	36.98
38+2	29.52	30.86	32.03	33.14	34.29	35.55	37.02
38+3	29.58	30.92	32.09	33.20	34.34	35.60	37.06



Head circumference (Girls)

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
38+4	29.65	30.99	32.15	33.25	34.39	35.65	37.10
38+5	29.72	31.05	32.21	33.30	34.44	35.69	37.14
38+6	29.79	31.11	32.27	33.36	34.49	35.74	37.18
39+0	29.85	31.17	32.32	33.41	34.54	35.78	37.22
39+1	29.92	31.23	32.38	33.46	34.59	35.82	37.26
39+2	29.98	31.29	32.43	33.51	34.64	35.87	37.29
39+3	30.04	31.35	32.49	33.56	34.68	35.91	37.33
39+4	30.10	31.41	32.54	33.61	34.73	35.95	37.37
39+5	30.17	31.46	32.59	33.66	34.78	35.99	37.41
39+6	30.23	31.52	32.65	33.71	34.82	36.03	37.44
40+0	30.29	31.57	32.70	33.76	34.86	36.07	37.48
40+1	30.34	31.63	32.75	33.81	34.91	36.11	37.51
40+2	30.40	31.68	32.80	33.85	34.95	36.15	37.55
40+3	30.46	31.74	32.85	33.90	34.99	36.19	37.58
40+4	30.52	31.79	32.90	33.95	35.04	36.23	37.62
40+5	30.57	31.84	32.94	33.99	35.08	36.27	37.65
40+6	30.63	31.89	32.99	34.04	35.12	36.30	37.68
41+0	30.68	31.94	33.04	34.08	35.16	36.34	37.72
41+1	30.73	31.99	33.09	34.12	35.20	36.38	37.75
41+2	30.79	32.04	33.13	34.16	35.24	36.41	37.78
41+3	30.84	32.09	33.18	34.21	35.28	36.45	37.81
41+4	30.89	32.14	33.22	34.25	35.32	36.48	37.84
41+5	30.94	32.18	33.26	34.29	35.35	36.52	37.87
41+6	30.99	32.23	33.31	34.33	35.39	36.55	37.90
42+0	31.04	32.28	33.35	34.37	35.43	36.59	37.93
42+1	31.09	32.32	33.39	34.41	35.46	36.62	37.96
42+2	31.14	32.37	33.43	34.45	35.50	36.65	37.99
42+3	31.18	32.41	33.48	34.49	35.54	36.68	38.02
42+4	31.23	32.45	33.52	34.52	35.57	36.72	38.05
42+5	31.28	32.50	33.56	34.56	35.60	36.75	38.07
42+6	31.32	32.54	33.60	34.60	35.64	36.78	38.10

ANEXO 2

ANEXO 2 - REFERÊNCIAS DA CIRCUNFERÊNCIA CRANIANA PARA A IDADE GESTACIONAL (SEXO MASCULINO) – INTERGROTH 21



Head circumference (cm) Boys



Gestational age (weeks+days)	z scores (Standard Deviations)						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17.66	19.22	20.78	22.34	23.90	25.46	27.02
24+1	17.79	19.35	20.91	22.47	24.03	25.59	27.15
24+2	17.92	19.47	21.03	22.59	24.15	25.71	27.27
24+3	18.04	19.60	21.16	22.72	24.28	25.84	27.40
24+4	18.17	19.73	21.29	22.85	24.41	25.97	27.53
24+5	18.30	19.86	21.42	22.98	24.54	26.10	27.66
24+6	18.42	19.98	21.54	23.10	24.66	26.22	27.78
25+0	18.55	20.11	21.67	23.23	24.79	26.35	27.91
25+1	18.68	20.24	21.80	23.36	24.92	26.48	28.04
25+2	18.80	20.36	21.92	23.48	25.04	26.60	28.16
25+3	18.93	20.49	22.05	23.61	25.17	26.73	28.29
25+4	19.06	20.62	22.18	23.74	25.30	26.86	28.42
25+5	19.18	20.74	22.30	23.86	25.42	26.98	28.54
25+6	19.31	20.87	22.43	23.99	25.55	27.11	28.67
26+0	19.44	21.00	22.56	24.12	25.68	27.24	28.80
26+1	19.56	21.12	22.68	24.24	25.80	27.36	28.92
26+2	19.69	21.25	22.81	24.37	25.93	27.49	29.05
26+3	19.82	21.38	22.94	24.50	26.06	27.62	29.18
26+4	19.94	21.50	23.06	24.62	26.18	27.74	29.30
26+5	20.07	21.63	23.19	24.75	26.31	27.87	29.43
26+6	20.20	21.76	23.32	24.88	26.44	28.00	29.56
27+0	20.32	21.88	23.44	25.00	26.56	28.12	29.68
27+1	20.45	22.01	23.57	25.13	26.69	28.25	29.81
27+2	20.58	22.14	23.70	25.26	26.82	28.38	29.94
27+3	20.70	22.26	23.82	25.38	26.94	28.50	30.06
27+4	20.83	22.39	23.95	25.51	27.07	28.63	30.19
27+5	20.96	22.52	24.08	25.64	27.20	28.76	30.32
27+6	21.09	22.65	24.21	25.77	27.33	28.88	30.44
28+0	21.21	22.77	24.33	25.89	27.45	29.01	30.57
28+1	21.34	22.90	24.46	26.02	27.58	29.14	30.70
28+2	21.47	23.03	24.59	26.15	27.71	29.27	30.83
28+3	21.59	23.15	24.71	26.27	27.83	29.39	30.95
28+4	21.72	23.28	24.84	26.40	27.96	29.52	31.08
28+5	21.85	23.41	24.97	26.53	28.09	29.65	31.21
28+6	21.97	23.53	25.09	26.65	28.21	29.77	31.33
29+0	22.10	23.66	25.22	26.78	28.34	29.90	31.46
29+1	22.23	23.79	25.35	26.91	28.47	30.03	31.59
29+2	22.35	23.91	25.47	27.03	28.59	30.15	31.71
29+3	22.48	24.04	25.60	27.16	28.72	30.28	31.84



Head circumference (cm) Boys



Gestational age (weeks+days)	z scores (Standard Deviations)						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
29+4	22.61	24.17	25.73	27.29	28.85	30.41	31.97
29+5	22.73	24.29	25.85	27.41	28.97	30.53	32.09
29+6	22.86	24.42	25.98	27.54	29.10	30.66	32.22
30+0	22.99	24.55	26.11	27.67	29.23	30.79	32.35
30+1	23.11	24.67	26.23	27.79	29.35	30.91	32.47
30+2	23.24	24.80	26.36	27.92	29.48	31.04	32.60
30+3	23.37	24.93	26.49	28.05	29.61	31.17	32.73
30+4	23.49	25.05	26.61	28.17	29.73	31.29	32.85
30+5	23.62	25.18	26.74	28.30	29.86	31.42	32.98
30+6	23.75	25.31	26.87	28.43	29.99	31.55	33.11
31+0	23.87	25.43	26.99	28.55	30.11	31.67	33.23
31+1	24.00	25.56	27.12	28.68	30.24	31.80	33.36
31+2	24.13	25.69	27.25	28.81	30.37	31.93	33.49
31+3	24.26	25.82	27.38	28.94	30.50	32.06	33.62
31+4	24.38	25.94	27.50	29.06	30.62	32.18	33.74
31+5	24.51	26.07	27.63	29.19	30.75	32.31	33.87
31+6	24.64	26.20	27.76	29.32	30.88	32.44	34.00
32+0	24.76	26.32	27.88	29.44	31.00	32.56	34.12
32+1	24.89	26.45	28.01	29.57	31.13	32.69	34.25
32+2	25.02	26.58	28.14	29.70	31.26	32.82	34.38
32+3	25.14	26.70	28.26	29.82	31.38	32.94	34.50
32+4	25.27	26.83	28.39	29.95	31.51	33.07	34.63
32+5	25.40	26.96	28.52	30.08	31.64	33.20	34.76
32+6	25.52	27.08	28.64	30.20	31.76	33.32	34.88



Head circumference (Boys)

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
33+0	26.46	28.07	29.50	30.88	32.29	33.81	35.52
33+1	26.57	28.17	29.60	30.97	32.37	33.88	35.58
33+2	26.68	28.27	29.69	31.05	32.45	33.95	35.64
33+3	26.79	28.37	29.78	31.14	32.53	34.02	35.70
33+4	26.89	28.47	29.88	31.22	32.61	34.09	35.76
33+5	27.00	28.57	29.97	31.31	32.68	34.16	35.83
33+6	27.10	28.66	30.06	31.39	32.76	34.23	35.89
34+0	27.21	28.76	30.14	31.47	32.83	34.30	35.95
34+1	27.31	28.85	30.23	31.55	32.91	34.36	36.00
34+2	27.41	28.94	30.32	31.63	32.98	34.43	36.06
34+3	27.51	29.04	30.40	31.71	33.05	34.50	36.12
34+4	27.60	29.13	30.49	31.79	33.13	34.56	36.18
34+5	27.70	29.22	30.57	31.87	33.20	34.63	36.24
34+6	27.80	29.31	30.65	31.94	33.27	34.69	36.29
35+0	27.89	29.39	30.74	32.02	33.34	34.76	36.35
35+1	27.99	29.48	30.82	32.10	33.41	34.82	36.41
35+2	28.08	29.57	30.90	32.17	33.48	34.88	36.46
35+3	28.17	29.65	30.98	32.24	33.55	34.94	36.52
35+4	28.26	29.74	31.06	32.32	33.62	35.01	36.57
35+5	28.35	29.82	31.14	32.39	33.68	35.07	36.63
35+6	28.44	29.90	31.21	32.46	33.75	35.13	36.68
36+0	28.53	29.99	31.29	32.53	33.82	35.19	36.74
36+1	28.62	30.07	31.36	32.61	33.88	35.25	36.79
36+2	28.70	30.15	31.44	32.68	33.95	35.31	36.85
36+3	28.79	30.23	31.51	32.75	34.01	35.37	36.90
36+4	28.87	30.31	31.59	32.81	34.07	35.43	36.95
36+5	28.96	30.38	31.66	32.88	34.14	35.48	37.00
36+6	29.04	30.46	31.73	32.95	34.20	35.54	37.05
37+0	29.12	30.54	31.81	33.02	34.26	35.60	37.11
37+1	29.20	30.61	31.88	33.08	34.33	35.66	37.16
37+2	29.28	30.69	31.95	33.15	34.39	35.71	37.21
37+3	29.36	30.76	32.02	33.22	34.45	35.77	37.26
37+4	29.44	30.84	32.09	33.28	34.51	35.83	37.31
37+5	29.52	30.91	32.15	33.34	34.57	35.88	37.36
37+6	29.60	30.98	32.22	33.41	34.63	35.94	37.41
38+0	29.67	31.05	32.29	33.47	34.69	35.99	37.46
38+1	29.75	31.13	32.36	33.53	34.75	36.04	37.51
38+2	29.82	31.20	32.42	33.60	34.80	36.10	37.56
38+3	29.90	31.27	32.49	33.66	34.86	36.15	37.61



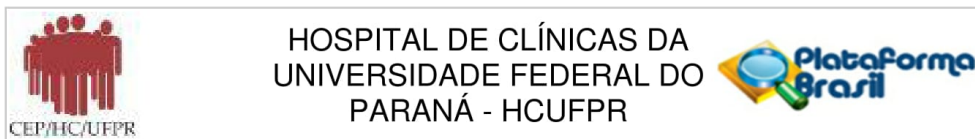
Head circumference (Boys)

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
38+4	29.97	31.34	32.56	33.72	34.92	36.20	37.65
38+5	30.05	31.40	32.62	33.78	34.98	36.26	37.70
38+6	30.12	31.47	32.68	33.84	35.03	36.31	37.75
39+0	30.19	31.54	32.75	33.90	35.09	36.36	37.80
39+1	30.26	31.61	32.81	33.96	35.14	36.41	37.84
39+2	30.33	31.67	32.87	34.02	35.20	36.46	37.89
39+3	30.40	31.74	32.94	34.08	35.26	36.52	37.94
39+4	30.47	31.81	33.00	34.14	35.31	36.57	37.98
39+5	30.54	31.87	33.06	34.20	35.36	36.62	38.03
39+6	30.61	31.94	33.12	34.25	35.42	36.67	38.08
40+0	30.68	32.00	33.18	34.31	35.47	36.72	38.12
40+1	30.75	32.06	33.24	34.37	35.53	36.77	38.17
40+2	30.81	32.13	33.30	34.42	35.58	36.82	38.21
40+3	30.88	32.19	33.36	34.48	35.63	36.87	38.26
40+4	30.95	32.25	33.42	34.54	35.68	36.91	38.30
40+5	31.01	32.31	33.48	34.59	35.74	36.96	38.35
40+6	31.08	32.38	33.54	34.65	35.79	37.01	38.39
41+0	31.14	32.44	33.59	34.70	35.84	37.06	38.43
41+1	31.21	32.50	33.65	34.75	35.89	37.11	38.48
41+2	31.27	32.56	33.71	34.81	35.94	37.15	38.52
41+3	31.33	32.62	33.76	34.86	35.99	37.20	38.57
41+4	31.40	32.68	33.82	34.92	36.04	37.25	38.61
41+5	31.46	32.73	33.88	34.97	36.09	37.30	38.65
41+6	31.52	32.79	33.93	35.02	36.14	37.34	38.70
42+0	31.58	32.85	33.99	35.07	36.19	37.39	38.74
42+1	31.64	32.91	34.04	35.13	36.24	37.43	38.78
42+2	31.70	32.97	34.10	35.18	36.29	37.48	38.82
42+3	31.76	33.02	34.15	35.23	36.34	37.53	38.87
42+4	31.82	33.08	34.20	35.28	36.39	37.57	38.91
42+5	31.88	33.14	34.26	35.33	36.43	37.62	38.95
42+6	31.94	33.19	34.31	35.38	36.48	37.66	38.99

ANEXO 3

ANEXO 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A propósito de TORCH e Zika vírus: avaliação da performance do diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia no período pré-natal utilizando a curva de Hadlock.

Pesquisador: Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57789616.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.776.563

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de dissertação de mestrado em ginecologia obstetrícia

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Geral:

A pesquisa tem como objetivo avaliar a performance dos métodos diagnósticos mais utilizados atualmente para o diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia no período pré-natal: variação do desvio-padrão e curva de percentis de Hadlock.

- Objetivos Específicos:

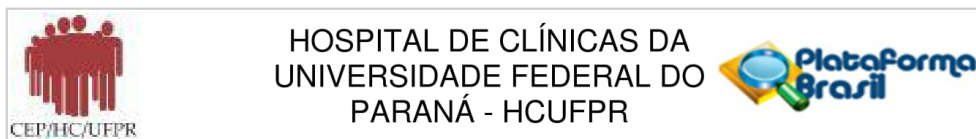
- a) Rever os achados ultrassonográficos além da microcefalia;
- b) Avaliar a associação do diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia e crescimento intrauterino restrito (CIUR) do feto;
- c) Correlacionar o achado de microcefalia e a presença de infecção por TORCH ou Zika Virus durante o pré-natal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados.

Os riscos corridos podem ser a quebra de sigilo dos dados das pacientes, e estes sentirem-se

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.776.563

lesadas e trazer novamente à tona preocupações pregressas da gestação.

Como os fatos já ocorreram, a pesquisa não trará benefício para as pacientes no que se trata da gestação já finalizada, porém, será possível verificar se a criança com microcefalia está em acompanhamento multidisciplinar adequado, e se não estiver, poderemos direcioná-la para serviços adequados; além disso, poderá evidenciar possíveis falhas no método diagnóstico atual de microcefalia fetal e abrir as portas para novas pesquisas sobre o assunto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Grande relevância para um assunto atual com atualizações em tempo real.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência dos benefícios respondida.

Pendência de como os pacientes enviarão os dados ao pesquisador foi respondida nos métodos.

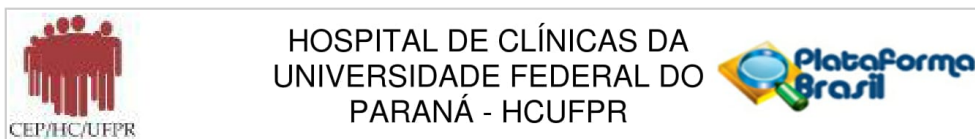
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

A propósito de TORCH e Zika vírus: avaliação da performance do diagnóstico ultrassonográfico de

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



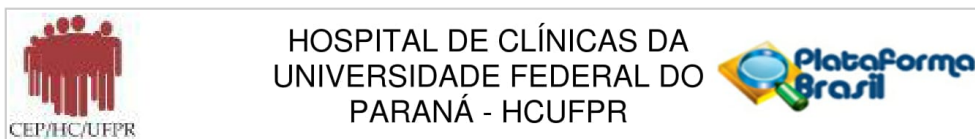
Continuação do Parecer: 1.776.563

microcefalia no período pré-natal utilizando a curva de Hadlock. Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque57789616.8.0000.0096

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_742522.pdf	29/09/2016 15:59:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodepesquisaposparecer.docx	29/09/2016 15:59:00	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Outros	TCLComassinatura.pdf	05/07/2016 23:05:26	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/07/2016 23:04:16	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Outros	anexos.pdf	03/07/2016 12:14:11	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	coparticipante.pdf	03/07/2016 12:11:05	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoderesponsabilidade.pdf	03/07/2016 12:06:35	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaocompromisso.pdf	03/07/2016 12:04:23	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromisso.pdf	03/07/2016 12:02:52	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	usodomaterial.pdf	03/07/2016 12:01:19	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	tornarpublicosresultados.pdf	03/07/2016 11:59:42	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidade.pdf	03/07/2016 11:57:44	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia.pdf	03/07/2016 11:55:30	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.776.563

Declaração do Patrocinador	declaracaoorientador.pdf	03/07/2016 11:51:41	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Declaração de Pesquisadores	oficiopesquisador.pdf	03/07/2016 11:49:17	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	03/07/2016 11:38:05	Débora de Paula Soares de Medeiros Albuquerque	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 07 de Outubro de 2016

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br