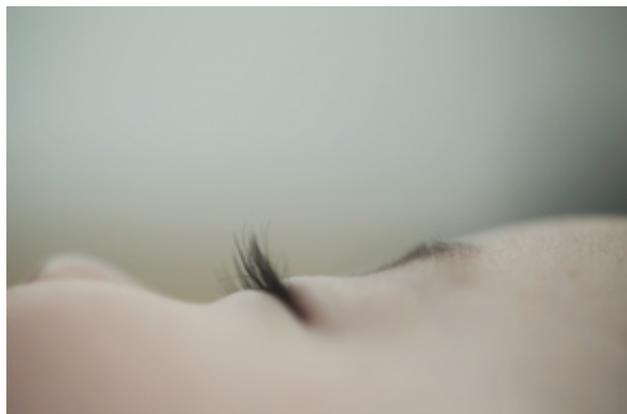


Incertezas sobre a microcefalia | Revista Pesquisa Fapesp



PDF

© RUNPHOTO / GETTY IMAGES



Foi preciso atravessar meio mundo para o vírus zika deixar o anonimato. Por quase 60 anos o vírus circulou pela África e pela Ásia praticamente sem ser notado. Ao aportar no Brasil, porém, encontrou condições favoráveis para se espalhar rapidamente e atraiu a atenção internacional ao se tornar o principal suspeito do aumento nos casos de microcefalia, um tipo de má-formação congênita da qual pouco se ouvia falar no país.

Microcefalia é um termo de origem grega usado pelos médicos para designar uma condição em que as crianças nascem com a cabeça pequena demais para o tempo de gestação. A maioria delas, segundo especialistas, é saudável. Apenas uma pequena parte nasce com microcefalia em decorrência de problemas de desenvolvimento que deixam o cérebro menor. Nesses casos, não há cura. Um bebê pode nascer com o cérebro pequeno demais por causa de uma série de defeitos genéticos – há ao menos 16 genes conhecidos associados ao problema. Mas também pode ter microcefalia em consequência de razões ambientais, como o consumo de álcool ou exposição a produtos tóxicos na gestação, ou de uma série de infecções, como as causadas pelo vírus da rubéola e do herpes, pelo parasita da toxoplasmose ou pela bactéria da sífilis.

A possibilidade de o zika também causar o problema soou o alerta geral pela facilidade com que o vírus se dissemina. Considerado inofensivo por muito tempo, o zika entrou no Brasil entre 2014 e 2015 e, segundo o Ministério da Saúde, já pode ter infectado 1,4 milhão de pessoas. Nesse mesmo tempo, detectou-se um aumento nos casos de microcefalia, em especial na região Nordeste. De 2000 a 2014, o ministério registrou a média anual de 164 casos de microcefalia. Mas, de outubro de 2015 a 20 de fevereiro deste ano, o número de casos confirmados alcançou 583.

Em meio ao surto, políticos e autoridades da saúde chegaram a afirmar que o país estaria diante da mais terrível epidemia dos últimos tempos, que, se não fosse contida, poderia deixar toda uma geração de brasileiros com danos neurológicos ou, como disseram, “sequelados”.

Começam a surgir evidências, porém, de algo que muita gente já suspeitava: o número de casos de microcefalia sempre foi subestimado no Brasil. Não conhecer bem a realidade anterior à entrada do zika no país torna mais difícil saber se o problema está de fato aumentando – e, caso esteja, de quanto é o aumento e qual proporção dele se deve ao vírus. Nesse cenário, coletar dados que permitam conhecer como o problema evolui ao longo do tempo é tão importante quanto estudar a melhor forma de combater o vírus e o mosquito.

Mais sobre o vírus Zika

Uma indicação importante de que o sistema de saúde brasileiro não identificava parte dos casos de microcefalia vem de um estudo recente realizado por pesquisadores de Pernambuco e da Paraíba, os dois estados que mais relataram nascimentos de bebês suspeitos de terem a cabeça anormalmente pequena nos últimos meses.

Com a possibilidade de se estar diante de um surto do problema, a médica Sandra da Silva Mattos, especializada em cardiologia fetal no Recife, propôs um desafio à sua equipe. Ela coordena uma rede de cardiologia que nos últimos anos acompanhou 100 mil recém-nascidos na vizinha Paraíba. No final de 2015, Sandra recrutou 40 enfermeiras e auxiliares de enfermagem de 21 maternidades paraibanas e pediu que vasculhassem os registros das salas de parto para recuperar informações sobre 10% das crianças.

Conseguiu-se mais. Em dezembro, elas revisaram as medidas do tamanho da cabeça (perímetro cefálico) de 16.208 bebês nascidos entre 2012 e 2015 na Paraíba. O levantamento indicou que de 2% a 8% dessas crianças poderiam ser classificadas como tendo microcefalia, dependendo do critério adotado para definir o problema. Isso representa, respectivamente, 320 e 1.300 recém-nascidos e não significa que todos os casos suspeitos de microcefalia estejam necessariamente associados ao vírus zika.

O importante é que mesmo o número menor, obtido pelo critério mais restritivo e que representaria os casos mais graves de microcefalia, já somaria cerca de metade da média anual de 164 casos que o Ministério da Saúde registrava para todo o país por meio do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), a base de dados nacional que coleta informações sobre os recém-nascidos brasileiros. Nessa base, há um campo para inserir a medida do crânio, mas, como suspeitam vários pesquisadores, muitas vezes ele não era preenchido – talvez porque a notificação de microcefalia não fosse obrigatória anteriormente.

Aumento atípico

Nos últimos quatro meses o Ministério da Saúde identificou um número mais alto de casos de microcefalia, depois de alertado por médicos pernambucanos que haviam detectado um aumento atípico no nascimento de crianças com a cabeça menor que o considerado normal para o tempo de gestação.

© CDC

Facilidade de disseminação do vírus zika (*em vermelho*) gerou medo de uma epidemia

De 8 de novembro de 2015 a 20 de fevereiro deste ano, nasceram no país ao menos 5.640 bebês com essa característica. Esse número corresponde a uma média de 46 novos casos suspeitos de microcefalia por dia, uma proporção assustadoramente mais elevada do que a conhecida anteriormente. De 2000 a 2014, a média registrada pelo Sinasc era de aproximadamente um a cada dois dias. O aumento dos possíveis casos e a associação deles com a infecção pelo vírus zika durante a gestação alçaram a microcefalia para a posição de principal ameaça à saúde pública nacional.

“O estudo da Paraíba é importante por mostrar, usando os critérios de microcefalia adotados pelo ministério, que havia uma cegueira e o Sinasc não estava detectando a maioria dos casos”, afirma o neurologista pediátrico Fernando Kok, professor de neurologia infantil na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP).

Na realidade, a parcela identificada anteriormente pelo Sinasc era ínfima. A cada ano nascem no Brasil aproximadamente 2,9 milhões de crianças e os 164 casos de microcefalia notificados por ano de 2000 a 2014 representam apenas 0,006% desse universo. Esse número é muito baixo quando comparado aos poucos dados conhecidos de outras populações. Os Estados Unidos, por exemplo, adotam um critério semelhante ao brasileiro para definir a microcefalia e apresentam uma proporção de casos mais elevada.

Lá nascem por volta de 3,9 milhões de bebês por ano e, segundo uma revisão publicada em 2009 na revista *Neurology*, os casos identificados de microcefalia beiravam os 25 mil. Isso significa que aproximadamente 0,6% dos bebês norte-americanos tem microcefalia e que lá o problema seria 100 vezes mais comum do que por aqui.

Convertida em um número um pouco mais concreto para facilitar a comparação, a taxa de 0,006% medida pelo Sinasc indica que apenas 60 recém-nascidos brasileiros em cada grupo de 100 mil teriam microcefalia e deveriam ser encaminhados para mais avaliações. Já pela taxa mais conservadora (2%) encontrada agora na Paraíba seriam 2 mil crianças em cada grupo de 100 mil – ou 58 mil em todo o país.

É muito? Talvez não. Depende do critério usado para definir microcefalia. No início de dezembro, o ministério passou a classificar como suspeitas de terem microcefalia aquelas crianças cuja cabeça tem menos de 32 centímetros (cm) de circunferência ao nascer. Médicos, epidemiologistas e estatísticos costumam usar um gráfico bastante simples para verificar se determinadas medidas apresentadas por um indivíduo fogem muito ao padrão da população – em uma parte dos casos essa diferença pode indicar algum problema de saúde.

O gráfico é construído ao se colocar no eixo horizontal as medidas das cabeças das crianças de uma população e no vertical o número de crianças. De modo geral, o tamanho da cabeça dos recém-nascidos humanos tem entre 30 cm e 39 cm. Há quase 20 anos um levantamento encomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a um consórcio internacional de pesquisadores tomou várias medidas, entre elas a da cabeça, de 27 mil crianças de diferentes populações, brasileira inclusive. Desse trabalho, resultou um gráfico mostrando como se distribui o tamanho dos crânios na

população humana. Ele tem o formato de um sino e é apreciado pelos estatísticos por apresentar propriedades matemáticas bem conhecidas.

Uma delas é que a média – nesse caso, a soma total das medidas das cabeças dividida pelo total de crianças – separa o gráfico ao meio, em duas partes simétricas ([ver gráfico](#)). Os estatísticos sabem que a área total sob a curva representa toda a população estudada e conseguem facilmente calcular a proporção de pessoas que se encaixa em certas faixas da curva.

Médicos e epidemiologistas se baseiam nessas informações para saber se uma determinada medida pode indicar um problema de saúde. A ideia geral por trás desse tipo de ferramenta é de que tudo o que se afasta muito do observado na maior parte das pessoas pode ser sinal de problema – essas curvas são usadas, por exemplo, para avaliar se uma criança está muito baixa e apresenta problemas de crescimento ou para saber se a concentração de determinadas gorduras no sangue atingiu níveis nocivos à saúde.

No caso do tamanho do crânio, os 32 cm adotados pelo ministério representam o ponto de corte para definir se uma criança é suspeita de ter microcefalia. Esse ponto provavelmente foi escolhido por se afastar bastante do tamanho médio da cabeça da maioria dos recém-nascidos. A partir de 37 semanas de gestação, a cabeça dos bebês considerados saudáveis costuma medir algo em torno de 34,5 cm, segundo os dados da OMS. A diferença pode parecer pequena, mas 2,5 cm é bastante para um bebê.

Os estatísticos usam uma medida chamada desvio-padrão para ter uma ideia desse grau de afastamento. No gráfico em forma de sino, os 32 cm estão aproximadamente dois desvios-padrão abaixo da média. Com base nas propriedades da distribuição normal, sabe-se que uma parte pequena da amostra, apenas 2,3%, está mais distante da média do que dois desvios-padrão.

Isso significa que 2,3% dos bebês nascidos no Brasil – o correspondente a 66,7 mil crianças – poderiam se enquadrar na definição de microcefalia do ministério. Uma proporção bem menor de recém-nascidos (0,1% ou 2.900 bebês) tem a cabeça menor ainda. O tamanho do crânio deles está três desvios-padrão abaixo da média e, na maioria dos casos, indica problema no desenvolvimento cerebral.

“A grande maioria das crianças classificadas com microcefalia em qualquer país que segue a recomendação da OMS [ou seja, aquelas que estão dois desvios-padrão abaixo da média] será normal com a cabeça pequena”, explica o epidemiologista Cesar Victora, da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Ele conta que os casos patológicos, associados ao zika e a outras infecções ou a problemas genéticos, representam uma pequena minoria desses 66,7 mil. “A grande maioria dessas crianças é normal e tem cabeça pequena por motivos genéticos não patológicos. Elas têm a cabeça e o corpo pequenos porque seus pais são pequenos ou porque elas sofreram algum tipo de restrição de crescimento intrauterino, por exemplo, são filhos de mães que fumaram na gestação”, diz Victora.

“O fato de o tamanho da cabeça estar abaixo de determinado valor não significa necessariamente que há uma enfermidade”, lembra Kok, que acompanha os casos de microcefalia no Hospital das

Clínicas da USP. “É preciso analisar a medida do crânio em conjunto com outras informações. Agora, se a medida se afasta muito da média, é maior a probabilidade de haver algum problema.”

Microcefalia invisível

Se a medida situada dois desvios-padrão abaixo da média for mesmo um bom indicador de microcefalia – em alguns países da Europa usam três desvios-padrão –, tanto no Brasil como nos Estados Unidos o sistema de saúde está deixando de avaliar muita criança que deveria ser tratada com mais atenção. Sabe-se que uma parte delas é saudável e não vai apresentar problemas de desenvolvimento neurológico no futuro, mas outra parte pode ter alguma enfermidade e mereceria passar por uma avaliação mais detalhada.

No Brasil, o biólogo paulista Fernando Reinach foi um dos primeiros a apresentar essas contas para um público mais amplo. Em sua coluna no jornal *O Estado de S.Paulo* publicada em 6 de fevereiro, ele chama a atenção para a divergência entre os números oficiais e os esperados da microcefalia no Brasil. No texto “Microcefalia que sempre existiu”, ele afirma: “Essas crianças deveriam ter sido identificadas e examinadas com cuidado. Mas não foram, porque a notificação não era obrigatória. Elas seguramente sempre existiram, mas não existem nas estatísticas do Sistema Único de Saúde (SUS). Agora, com a notificação obrigatória, e o pânico causado pelo zika, elas estão ‘aparecendo’. Esse aparecimento súbito pode ser real, e causado pelo zika, ou pode ser uma anomalia causada pela subnotificação no Brasil”, escreveu o biólogo.

Dúvida sem resposta

Assim como Reinach, alguns pesquisadores já entrevistados por *Pesquisa FAPESP* se queixaram da falta de dados históricos confiáveis sobre a microcefalia no país. A carência de informação dos anos anteriores, dizem, torna difícil saber se os números atuais estão crescendo só por causa do zika ou se há outros fatores envolvidos.

No final de dezembro, os pesquisadores do Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênitas (Eclamc), um consórcio internacional que acompanha os registros de más-formações em 35 hospitais de sete países, revisaram os dados de microcefalia que haviam registrado de 1967 a 2015 no Brasil e cruzaram com as informações coletadas nos últimos três anos pelo Sinasc.

Em um relatório-síntese, disponível no site do grupo, os pesquisadores afirmam que os números do Sinasc estavam subestimados. Segundo os cálculos do Eclamc, são esperados dois casos de microcefalia para cada grupo de 10 mil bebês nascidos no país, mas esse índice deve ser mais elevado no Nordeste, onde o problema é mais comum do que nas outras regiões. Usando o índice de microcefalia observado na Europa, eles calcularam que deveria haver 45 casos entre os 147.597 bebês nascidos em Pernambuco em 2015. Mas, até o fim de dezembro, o estado havia reportado 1.153 casos suspeitos (26 vezes mais). Para os pesquisadores, esses números só poderiam ser explicados se todas as gestantes pernambucanas tivessem sido infectadas pelo vírus – no documento não fica explícito qual proporção das mulheres infectadas poderia transmitir o vírus ao feto.

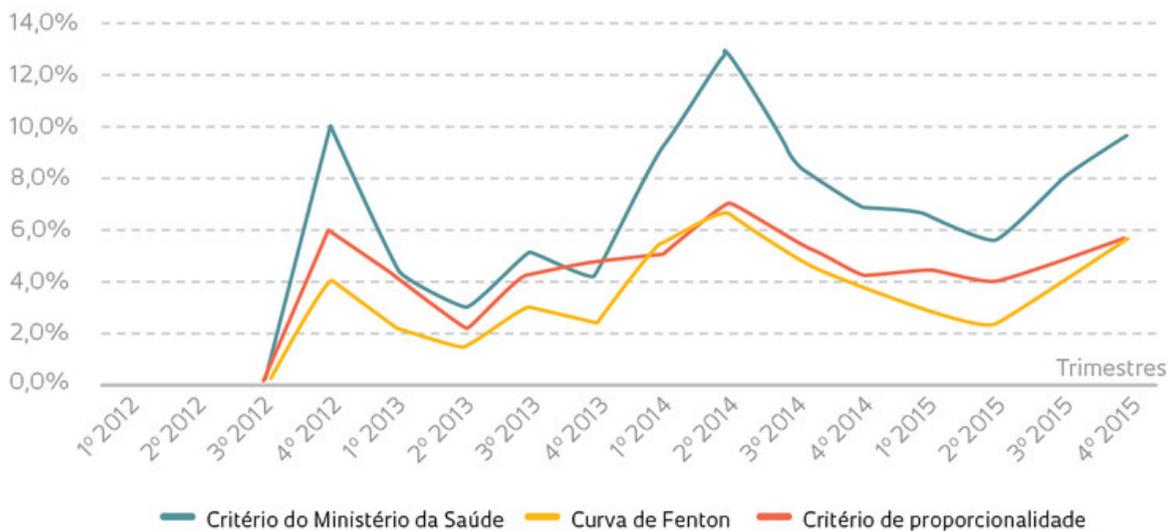
Os pesquisadores do Eclamc suspeitam que boa parte do aumento seja decorrente da identificação

ativa de casos e concluem que os dados atuais não permitem avaliar se houve um real aumento da prevalência de microcefalia ao nascimento no Nordeste, qual a magnitude desse aumento e se foi devido à exposição ao zika ou ao aumento de outras causas. A equipe do Eclamc foi procurada, mas não quis dar entrevista.

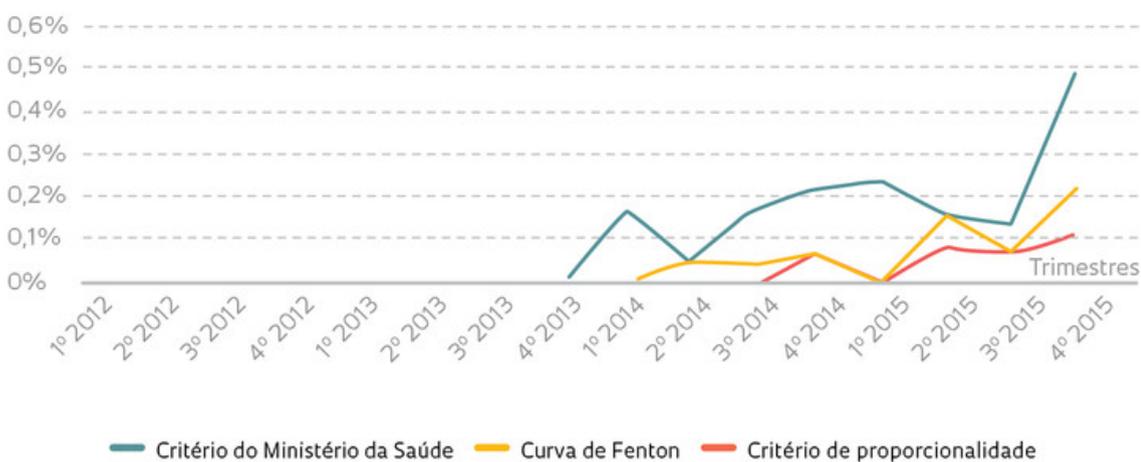
O crescimento da microcefalia

Entre 16.208 recém-nascidos na Paraíba, de 2% a 8% podem ter o problema; casos graves aumentaram no fim de 2015

Evolução dos casos de microcefalia na Paraíba



Evolução dos casos graves de microcefalia na Paraíba



FONTE SOARES DE ARAÚJO, J. S. ET AL. BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016

Apesar dessas considerações e da causalidade ainda não demonstrada, em meados de fevereiro o ministro da Saúde, Marcelo Castro, disse que 40% dos casos suspeitos de microcefalia notificados nos últimos meses estão relacionados à infecção por zika.

O informe epidemiológico nº 14, divulgado pelo ministério no final de fevereiro, indica que, dos 5.640

casos notificados de 8 de novembro a 20 de fevereiro, 1.533 já foram investigados e 583 (10,3% dos 5.640) receberam a confirmação de microcefalia. Segundo o documento, exames moleculares detectaram o material genético do zika em 67 dos 583 casos confirmados. Nos 516 restantes a confirmação se deu por exames de imagens do cérebro que permitiram observar lesões anteriormente associadas ao zika. Ainda de acordo com o informe, o ministério suspeita que a maior parte das mães dessas crianças teve zika. No entanto, não deixa claro se nos 516 casos classificados por exames de imagem foi eliminada a possibilidade de outras infecções que provocam microcefalia (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis). O ministério não atendeu às solicitações de esclarecimentos.

No informe epidemiológico nº 14 também não há detalhes sobre os 950 casos que foram excluídos. O documento sugere que as crianças não teriam microcefalia de origem infecciosa, mas poderiam apresentar outra forma do problema.

Sabe-se que as infecções não são a única causa de microcefalia – e talvez nem a mais comum. Na revisão de 2009 da *Neurology*, de 15% a 50% dos casos de microcefalia podem ser de origem genética. Há ao menos 16 genes conhecidos que causam o problema quando suas duas cópias encontram-se alteradas. Além disso, fatores ambientais, como o consumo de álcool na gestação ou a exposição a poluentes e produtos tóxicos, também podem causar microcefalia. Quanto cada um deles contribui para o total de casos? “Não conheço estudos que mostrem isso”, diz Kok.

Um grupo de médicos e epidemiologistas do Rio Grande do Sul, de São Paulo e do Ceará suspeita que a estratégia de considerar quem nasce com crânio menor que 32 cm um potencial caso de microcefalia está incluindo no pacote muitos bebês que são saudáveis.

Em um artigo publicado em fevereiro na revista *Lancet*, a equipe coordenada por Cesar Victora, da UFPel, levantou várias razões técnicas para isso. A primeira é que adotar uma nota de corte única para bebês de ambos os sexos não é adequado, uma vez que as meninas, em média, nascem menores que os meninos. Além disso, os pesquisadores argumentam, 68% dos bebês brasileiros nascem antes de completar 40 semanas de gestação, em parte por causa das altas taxas de cesarianas, e podem ser menores que o normal.

Para reduzir o número de bebês que não têm o problema – os chamados falsos-positivos – entre os que passarão por mais avaliações, o grupo sugere que se adotem curvas de padrão de crescimento mais adequadas à realidade da população brasileira e com maior poder de detectar os casos verdadeiramente positivos, como a produzida pelo consórcio Intergrowth 21st, que o grupo de Pelotas ajudou a desenvolver ([ver Pesquisa FAPESP nº 225](#)). Atualmente, além dos 32 cm para os bebês que nascem a partir da 37^a semana de gestação, o ministério adota uma curva de crescimento produzida com crianças de países ricos, a curva de Fenton, para realizar a triagem daqueles que nascem prematuros.

Para o médico e epidemiologista Eduardo Massad, também professor da FM-USP, a infecção pelo vírus zika pode explicar parte do aumento dos casos de microcefalia. “Exatamente quanto? Não se sabe”, afirma. Na opinião dele, o importante é que se encontrou o vírus em 67 dos 583 casos

confirmados, o que reforça a conexão do vírus com o problema, embora ainda não demonstre conclusivamente uma relação de causalidade.

“Existe uma associação inequívoca entre a infecção por zika na gestação e o nascimento de bebês com microcefalia e há uma perfeita plausibilidade em se atribuir parte do aumento de casos ao vírus”, diz Massad. “Uma fração de fetos infectados desenvolve microcefalia, mas ainda não se sabe o tamanho dessa fração.”

Rápido demais

No estudo da Paraíba, o grupo de Sandra Mattos detectou uma elevação principalmente nos casos graves de microcefalia a partir do terceiro trimestre de 2015, que poderia estar associada à circulação do vírus. Ela suspeita, porém, que se esteja concluindo rápido demais que o zika é único causador do problema. “Não queremos eliminar a influência do vírus, mas questionar se não haveria mais fatores envolvidos, como outras infecções e a subnutrição, comuns na população”, diz Sandra, que é diretora da Unidade de Cardiologia Materno-Fetal do Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco. “Precisamos conhecer bem com o que estamos lidando.”

As pesquisas epidemiológicas só estão começando. Na Paraíba, o grupo de Sandra participa de um estudo com pesquisadores dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos e do Ministério da Saúde que tem como objetivo verificar o risco de mulheres infectadas terem filhos com microcefalia. Em São Paulo, pesquisadores da Rede Zika, consórcio de cerca de 40 grupos de universidades e institutos de pesquisa paulistas, financiado pela FAPESP, realizarão um estudo semelhante.

Os resultados levarão meses para serem conhecidos. Segundo Massad, também são necessárias mais pesquisas e mais longas – que acompanhem toda a população e verifiquem qual proporção das gestantes é infectada pelo vírus e tem filhos saudáveis ou com problemas.

Artigos científicos

SOARES DE ARAÚJO, J. S. *et al.* [Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015](#). **Bulletin of the World Health Organization**. 4 fev. 2016.

ASHWAL, S. *et al.* [Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly \(an evidence-based review\)](#). **Neurology**. v. 73. p. 887-97. 2009.

VICTORA, C. G. *et al.* [Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?](#) **Lancet**. 13 fev. 2016.

