

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**CARACTERIZAÇÃO DAS CAUSAS GENÉTICAS DE MICROCEFALIA
CONGÊNITA EM CRIANÇAS NASCIDAS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO
SUL: 2015-2022**

Emilly de Jesus Garcia Ataide

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Genética e Biologia Molecular da
UFRGS como requisito parcial para
a obtenção do título de Mestre em
Genética e Biologia Molecular.

Orientadora: Profa. Dra Lavínia Schüler-Faccini

Porto Alegre, maio de 2024

Este trabalho foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A aluna não recebeu bolsa de estudo durante o Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM– UFRGS).

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha família, meus amigos e meu gatinho, Bonifácio, que me dão razão para continuar nessa jornada. À minha orientadora Professora Lavínia por todo carinho, compreensão e companheirismo e a todos os demais professores que fizeram parte da minha formação.

"Para além da curva da estrada
Talvez haja um poço, e talvez um castelo,
E talvez apenas a continuação da estrada.
Não sei nem pergunto.
Enquanto vou na estrada antes da curva
Só olho para a estrada antes da curva,
Porque não posso ver senão a estrada antes da
curva.
De nada me serviria estar olhando para outro
lado
E para aquilo que não vejo.
Importemo-nos apenas com o lugar onde
estamos.
Há beleza bastante em estar aqui e não noutra
parte qualquer
... "

(Alberto Caeiro)

Dedico este trabalho a minha mãe
pelo apoio e suporte incondicionais.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1.INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Geral.....	17
3.2 Específico.....	17
4. METODOLOGIA.....	18
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSSÃO.....	21
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

CNV - *Copy number variation*

DNA - *Deoxyribonucleic acid*

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPO- *Human Phenotype Ontology*

NGS - *Next generation sequencing*

OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man*

RESP - Registro de eventos em saúde pública

RS - Rio Grande do Sul

SNC - Sistema nervoso central

STORCH - Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes

SUS - Sistema Único de Saúde

Z-STORCH - Zika, Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma de identificação das causas de microcefalia congênita.

Figura 2. Fluxograma de investigação genética dos casos de microcefalia congênita atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Gráfico 1. Casos analisados a cada ano no período de 2015 a 2022 conforme categoria etiológica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos de microcefalia congênita atribuídos à categoria etiológica de síndromes genéticas e anomalias congênitas no período de 2015 a 2022.

Tabela 2. Casos de microcefalia congênita atribuídos a anomalias congênitas isoladas e erros de desenvolvimento do sistema nervoso central no período de 2015 a 2022.

Tabela 3. Casos de microcefalia congênita atribuídos a defeitos do tubo neural no período de 2015 a 2022.

Tabela 4. Casos de microcefalia congênita atribuídos a síndromes cromossômicas no período de 2015 a 2022.

Tabela 5. Casos de microcefalia congênita atribuídos a síndromes monogênicas no período de 2015 a 2022.

Tabela 6. Perímetro cefálico ao nascimento segundo a categoria etiológica dos casos analisados no período de 2015 a 2022.

Tabela 7. Peso ao nascimento segundo a categoria etiológica dos casos analisados no período de 2015 a 2022.

Tabela 8. Idade gestacional ao nascimento segundo a categoria etiológica dos casos analisados no período de 2015 a 2022.

RESUMO

A microcefalia congênita é uma condição caracterizada por um perímetro cefálico reduzido ao nascer. Suas causas são heterogêneas, incluindo fatores ambientais, como infecções congênitas, bem como condições genéticas. Este estudo tem como objetivo principal a identificação de causas genéticas de microcefalia congênita em crianças atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no Rio Grande do Sul, após o surto do Zika Vírus no Brasil. Foi realizado estudo transversal observacional incluindo os casos de recém-nascidos vivos com diagnóstico de microcefalia notificados no período de 2015 a 2022, atendidos no ambulatório especializado de microcefalia, ligado ao Serviço de Genética Médica do HCPA. No período de 2015 a 2019, foram registrados 204 nascimentos de crianças com microcefalia. Destes, 60% foram atribuídos a síndromes genéticas e anomalias congênitas, enquanto 40% foram relacionados a causas infecciosas. Entre 2020 e 2022 foram registrados 40 casos, sendo 52% por síndromes genéticas e anomalias congênitas e 48% por infecções. Em relação ao grupo de síndromes genéticas e anomalias congênitas (144 pacientes), a maioria dos casos (49%) foi atribuída a anomalias congênitas isoladas e erros de desenvolvimento do sistema nervoso central, enquanto 11% estavam associados a anomalias cromossômicas, 15% estavam ligados a defeitos do tubo neural, 5% tinham causa monogênica. Em 19% dos casos a causa específica ainda não tinha sido determinada. As conclusões sublinham a importância de uma compreensão abrangente da microcefalia, das suas diversas causas e da necessidade de investigação contínua neste campo. Com uma melhor compreensão destes fatores, os profissionais de saúde podem prestar cuidados mais personalizados e eficazes às crianças com esta anomalia, assim como implementar medidas potencialmente de prevenção.

Palavras-chave: Microcefalia; Vigilância epidemiológica; Genética médica populacional.

ABSTRACT

Congenital microcephaly is a condition characterized by a reduced head circumference at birth. Its causes are heterogeneous, including environmental factors such as congenital infections, as well as genetic conditions. This study aims to primarily identify genetic causes of congenital microcephaly in children treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in Rio Grande do Sul, following the Zika Virus outbreak in Brazil. A cross-sectional observational study was conducted, including cases of live-born newborns diagnosed with microcephaly reported from 2015 to 2022, treated at the specialized microcephaly outpatient clinic of the Medical Genetics Service of HCPA. From 2015 to 2019, 204 births of children with microcephaly were recorded. Of these, 60% were attributed to genetic syndromes and congenital anomalies, while 40% were related to infectious causes. Between 2020 and 2022, 40 cases were recorded, with 52% due to genetic syndromes and congenital anomalies and 48% due to infections. Regarding the group of genetic syndromes and congenital anomalies (144 patients), the majority of cases (49%) were attributed to isolated congenital anomalies and developmental errors of the central nervous system, while 11,5% were associated with chromosomal abnormalities, 15% were linked to neural tube defects, and 5,5% had a monogenic cause. In 19% of cases, the specific cause had not yet been determined. The conclusions underscore the importance of a comprehensive understanding of microcephaly, its various causes, and the need for ongoing investigation in this field. With a better understanding of these factors, healthcare professionals can provide more personalized and effective care for children with this anomaly, as well as implementing potentially preventive measures.

Keywords: Microcephaly; Epidemiological surveillance; Population medical genetics.

1.INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Definição e conceitos

A microcefalia congênita é uma anomalia caracterizada por um perímetro cefálico reduzido ao nascimento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) a define como perímetro cefálico inferior a 2 desvios-padrão em relação a média para idade gestacional e sexo, enquanto a microcefalia grave é definida como perímetro cefálico inferior a 3 desvios-padrão, considerando as mesmas variáveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O perímetro cefálico refere-se a medida occipitofrontal aferida colocando-se uma fita métrica ao redor do crânio para incluir a parte mais proeminente da região occipital, obtendo a maior circunferência possível. Ao ser identificado um perímetro cefálico alterado, uma segunda aferição deve ser realizada para confirmar. Quando essa alteração é identificada ao nascimento, portanto, define-se a microcefalia congênita. A antropometria ao nascimento com a aferição do peso e comprimento, vai contribuir ainda na diferenciação da microcefalia relativa, onde a diminuição do perímetro cefálico ocorre em uma criança também pequena e de forma proporcional, da microcefalia absoluta, na qual o prognóstico de comprometimento neurológico é mais preocupante (OPITZ; HOLT, 1990; SILVA et al., 2017).

Nos estudos desta condição existe sobreposição de alguns termos. Alguns autores usam os termos microcefalia primária e secundária, como sinônimos de microcefalia pré-natal e pós-natal, respectivamente (WOODS, 2004). Outros autores, no entanto, utilizam o termo microcefalia primária nos casos em que não há características sindrômicas ou malformações cerebrais associadas (SHAHEEN et al., 2019). Quanto a tais conceitos, hoje é então preferível utilizar o termo microcefalia congênita no lugar do termo microcefalia primária ou pura e microcefalia adquirida ou pós-natal, no lugar de secundária (SILVA et al., 2017).

Em relação a terminologias e conceitos, é fundamental ainda conhecer o conceito do nanismo primordial, condição de crianças que nasceram pequenas para idade gestacional, devido importante retardo de crescimento intra-uterino, e apresentam ainda retardo do crescimento pós-natal. A maioria dos indivíduos com

nanismo primordial apresentam perímetro cefálico reduzido proporcional ou inferiormente a redução do comprimento. Quando esta redução não é proporcional temos o grupo do nanismo primordial microcefálico, que inclui a Síndrome de Seckel, a Síndrome de Meier-Gorlin e o Nanismo primordial microcefálico osteodisplásico (tipos I, II e II). No grupo que não apresenta microcefalia está a Síndrome de Silver-Russell (KHETARPAL et al., 2015).

Dentre as consequências da microcefalia estão as alterações neurológicas, como convulsões, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, síndrome piramidal, e déficit cognitivo, e alterações de visão e audição, assim como outras complicações secundárias (DEVAKUMAR et al., 2018).

1.2 Etiologia

A etiologia da microcefalia congênita é complexa e envolve múltiplos fatores. Entre as causas ou fatores de risco encontram-se fatores ambientais, como questões nutricionais maternas, como a desnutrição, doenças maternas, como diabetes mal controlado, uso de agentes teratogênicos na gestação, por exemplo o álcool, infecções congênitas, e fatores genéticos, como as anomalias cromossômicas ou doenças monogênicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

As infecções congênitas são importante causa de microcefalia, e incluem principalmente as infecções por vírus zika, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, vírus herpes e vírus da rubéola. As doenças infecciosas causadas por estes agentes no período gestacional podem ser transmitidas ao feto e causar problemas no seu desenvolvimento. A redução do perímetro cefálico é uma das manifestações clínicas dos espectros relacionados a estas infecções, mas outras alterações também costumam estar presentes (DEVAKUMAR et al., 2018).

Outras causas importantes de microcefalia são as de etiologia genética, seja por condições cromossômicas ou mendelianas. Estas condições podem levar a quadros primariamente neurológicos com a microcefalia como a principal e maior características, mas também podem estar em conjunto com outras malformações ou condições clínicas, por exemplo em síndromes clássicas como a Síndrome de Wolf-Hirschhorn (PASSEMARD; KAINDL; VERLOES, 2013).

Atualmente, mais de 1.800 entradas de fenótipo com o termo microcefalia são encontradas no banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM),

disponível através do site omim.org (OMIM, 2024). Isso demonstra a diversidade de condições genéticas que podem levar a sua ocorrência.

Nos estudos das bases genéticas e fisiopatológicas da microcefalia destacam-se os que avaliam os genes relacionadas à “Microcefalia primária autossômica recessiva” ou “Microcefalia primária hereditária” (PERVAIZ, 2021). Esta condição é causada por alterações primárias na neurogênese devido a desbalanços no processo mitótico e caracteriza-se clinicamente por microcefalia congênita e deficiência intelectual não progressiva, com um cérebro estruturalmente normal (FAHEEM et al., 2015).

Em fevereiro de 2024, o OMIM listou 30 genes relacionados à Microcefalia primária hereditária, incluindo três de herança autossômica dominante. Embora inicialmente e tipicamente seja herdada de maneira autossômica recessiva, tanto que o nome da condição levava essa característica, com os avanços do conhecimento genômico, hoje já conhecemos outras formas de herança. Além disso, alguns desses genes também são associados a outras doenças (JEAN; STUART; TARAIOLO-GRAOVAC, 2020). No OMIM, os genes *CEP152* e *CENPJ*, por exemplo, são associados tanto à Microcefalia primária hereditária quanto à Síndrome de Seckel.

Esses dados demonstram a complexidade da microcefalia congênita e sua sobreposição fenotípica, fisiopatológica e molecular a outras doenças.

1.3 Fisiopatologia

A microcefalia congênita apresenta importante heterogeneidade clínica e genética. Hoje já são conhecidos diferentes genes associados a ela e o estudo das proteínas codificadas por tais genes e suas diferentes funções ajuda a entender melhor a fisiopatologia envolvida no complexo processo da formação do sistema nervoso central e suas possíveis alterações, resultando nesta condição (WOLLNIK, 2010).

Diversos estudos em diferentes modelos animais buscam compreender melhor como as proteínas primárias associadas à microcefalia atuam na neurogênese. Não há uma via única identificada até o momento, mas sim alterações envolvendo desde a regulação transcricional a alterações de ciclo celular, como de posicionamento do fuso e de eficiência na regulação e reparo do DNA. Essas

alterações podem levar a redução da expansão cortical, contribuindo para a patogênese da microcefalia congênita (THORNTON; WOODS, 2009).

A partir dos genes já associados a esta condição e o estudo de suas funções, notou-se a importante contribuição dos centríolos nesse processo, uma vez que muitos desses genes codificam proteínas do centríolo, que estão envolvidas na biogênese, alongamento e duplicação dos centríolos. Durante a neurogênese, as células progenitoras neuroepiteliais passam inicialmente por uma fase de divisões celulares simétricas, fundamental para expandir o *pool* de células progenitoras, seguida por uma fase assimétrica, que gera diversidade celular. O momento preciso dessa transição e a adequada divisão celular em cada uma das fases é crucial para evitar defeitos no desenvolvimento cerebral. Alterações nos centríolos e nesse processo de divisão celular são componentes importantes na fisiopatologia da microcefalia congênita (JAYARAMAN; BAE; WALSH, 2018).

1.4 Diagnóstico

A ampla heterogeneidade fisiológica e molecular reflete-se em importante heterogeneidade clínica. O diagnóstico e manejo desses pacientes é um desafio, uma vez que mesmo após ampla investigação até 60% desses pacientes podem permanecer sem diagnóstico (DAWIDZIUK et al., 2021; VON DER HAGEN et al., 2014).

A abordagem deve avaliar a exposição durante a gestação a condições que possam causar sofrimento fetal, como insuficiência placentária, desnutrição ou doenças sistêmicas maternas; a exposição a agentes teratogênicos, como medicações e álcool, ou a agentes infecciosos; além de possíveis condições genéticas. A emergência do Zika vírus em 2015, trouxe mais olhares para a microcefalia, conduzindo a estudos que ajudam a compreender os mecanismos e assim auxiliar no diagnóstico tanto das causas genéticas quanto infecciosas (ALVARADO-SOCARRAS et al., 2018; BECERRA-SOLANO et al., 2021).

A coleta de uma boa anamnese e história familiar é fundamental assim como a realização de exames complementares incluindo sorologias para Z-STORCH e neuroimagem, bem como demais testes que possam ser necessários por exemplo avaliação de outras malformações através de ecografias e avaliação auditiva e oftalmológica. O seguimento de investigação de causas genéticas pode incluir

realização de cariótipo, hibridação cromossômica em *microarray* e sequenciamento de nova geração (BECERRA-SOLANO et al., 2021).

Em um estudo realizado na Alemanha entre 2000 e 2011, antes do surto por vírus Zika, envolvendo uma coorte de 680 pacientes com microcefalia, a etiologia foi identificada em 59% dos casos, sendo 29% atribuídos a causas genéticas, 27% a danos perinatais e 2% a danos pós-natais. Das alterações genéticas genéticas identificadas, 24% envolviam anomalias cromossômicas e 30% condições monogênicas (VON DER HAGEN et al., 2014).

1.5 Vigilância epidemiológica

Após a epidemia de microcefalia identificada no Brasil em 2015, os estudos sobre esta condição cresceram e foi possível ter melhores caracterizações de seus aspectos clínicos e etiológicos. O significativo aumento dos casos reportados no nordeste em 2015, com pico epidêmico em novembro do mesmo ano, foram posteriormente classificados como casos de Síndrome congênita do Zika vírus e um novo teratógeno foi identificado, demonstrando a importância da vigilância epidemiológica (FRANÇA et al., 2016; LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI et al., 2016).

O Rio Grande do Sul, assim como os demais estados da região sul do Brasil, foi um dos locais menos afetados na ocasião da emergência do Zika Vírus a partir de 2015 (TERRA et al., 2023). Um estudo realizado no estado, identificou as causas da microcefalia congênita durante o período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. Dos 58 casos confirmados de microcefalia, as infecções congênitas representaram metade dos casos, seguidas dos defeitos isolados do sistema nervoso central (15,5%) e das síndromes genéticas (10,3%) (HERBER et al., 2019).

Estudos avaliaram ainda a prevalência das causas de microcefalia na América do Sul antes da epidemia do vírus Zika. O artigo de Orioli et al. de 2017 analisou 552 casos de microcefalia congênita, destes 23% eram relacionados a uma causa genética, 34% consistiam em casos polimalformados que tinham suspeita de síndrome genética, mas não foi concluído o diagnóstico, 26% foram de microcefalia não sindrômica, 12% de defeitos do tubo neural e 3,8% de infecções congênitas (ORIOLO et al., 2017).

2. JUSTIFICATIVA

Em função do aumento no número de casos de microcefalia em 2015 no Brasil, a microcefalia congênita no país vem sendo melhor estudada e sua evolução mais conhecida. A condição resulta em problemas neurológicos que podem afetar a saúde e a qualidade de vida do indivíduo, mas sua evolução em cada caso está relacionada às causas subjacentes da condição. Compreender suas diferentes causas e sua evolução natural ajudará as equipes multiprofissionais de saúde, que necessitam acompanhar os pacientes, a conduzir melhor o seguimento e manejo de cada um dos seus pacientes afetados por estas condições, conduzindo um cuidado individualizado e um planejamento adequado. Nosso grupo de investigação até o momento se dedicou principalmente às causas infecciosas de microcefalia no âmbito do estado do Rio Grande do Sul, motivado pelo surto de zika vírus (HERBER et al., 2019; TERRA et al., 2023). Desta forma, a presente dissertação se dedicou investigar as causas genéticas desta condição na mesma amostra de estudo.

3.OBJETIVOS

3.1 Geral

Caracterizar as causas genéticas em crianças com microcefalia congênita do estado do Rio Grande do Sul no período de 2015 a 2022, atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2 Específico

Avaliar a fração atribuível às diferentes causas monogênicas, cromossômicas e/ou anomalias isoladas na etiologia da microcefalia congênita no Rio Grande do Sul no período analisado.

4. METODOLOGIA

Estudo transversal observacional incluindo casos de recém-nascidos vivos com diagnóstico de microcefalia do estado do Rio Grande do Sul, notificados através do sistema de Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) no período de 2015 a 2022, avaliados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no ambulatório especializado de Microcefalia, ligado ao Serviço de Genética Médica (SGM) do HCPA, de forma presencial ou como consultoria a equipe assistente externa.

A microcefalia congênita foi identificada quando a criança apresentava o perímetro cefálico ao nascimento inferior a dois escores-Z, segundo as curvas do Intergrowth-21st, que são corrigidas por sexo e idade gestacional (VILLAR et al., 2014). Foram coletados dados do prontuário como procedência, idade materna, idade gestacional, peso e perímetro cefálico ao nascimento, diagnóstico final e estudos citogenéticos ou moleculares quando realizados.

Os pacientes atendidos no ambulatório de Microcefalia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre inicialmente eram avaliados por um protocolo estandardizado envolvendo anamnese e exame físico dirigidos. Na maioria das vezes os pacientes já eram encaminhados após realização de sorologias e neuroimagem. Se estes exames não estavam disponíveis, eram realizadas sorologias para as STORCH (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes). Também era realizada a procura de outras malformações associadas e exames de neuroimagem: tomografia computadorizada para avaliação de calcificações e/ou ressonância magnética para melhor avaliação estrutural.

Os casos de microcefalia foram classificados por etiologia, incluindo diferentes infecções congênitas, malformações isoladas e erros do desenvolvimento e causas genéticas, vide fluxograma na Figura 1. Os casos de suspeita de condição genética, conforme o fluxograma na Figura 2, prosseguiram investigação com cariótipo, seguido de análise cromossômica por microarranjo, seguido por exoma ou genoma, conforme disponibilidade, uma vez que estes exames ainda não são oferecidos no Sistema Único de Saúde (SUS).

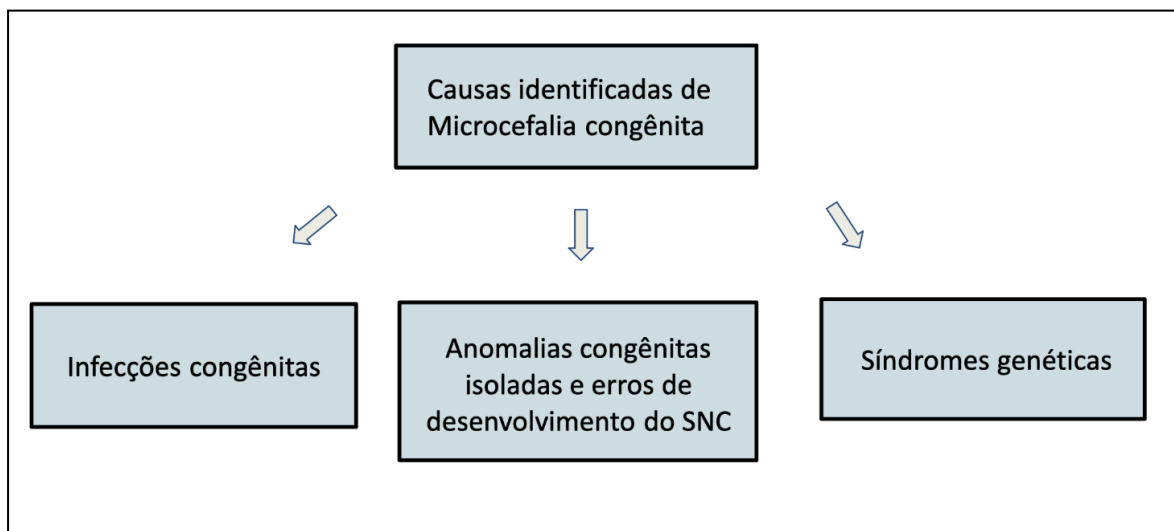
Para a análise dos resultados, separamos o período de investigação em dois: pré-pandemia Covid-19 (2015-2019) e Pandemia/Pós-Pandemia Covid-19 (2020-2022). Esta decisão foi realizada pois em março de 2020 os ambulatórios do

HCPA de caráter eletivo foram fechados para atendimento externo, o que fez com que nossos atendimentos presenciais fossem interrompidos nesta data, retornando apenas em 2021, mas com redução do número de atendimentos e priorização para casos mais urgentes.

Os dados foram armazenados em um banco de dados informatizado utilizando Microsoft Excel®. A análise dos dados, tabulações e cálculos foram realizados no Microsoft Excel para Windows 365.

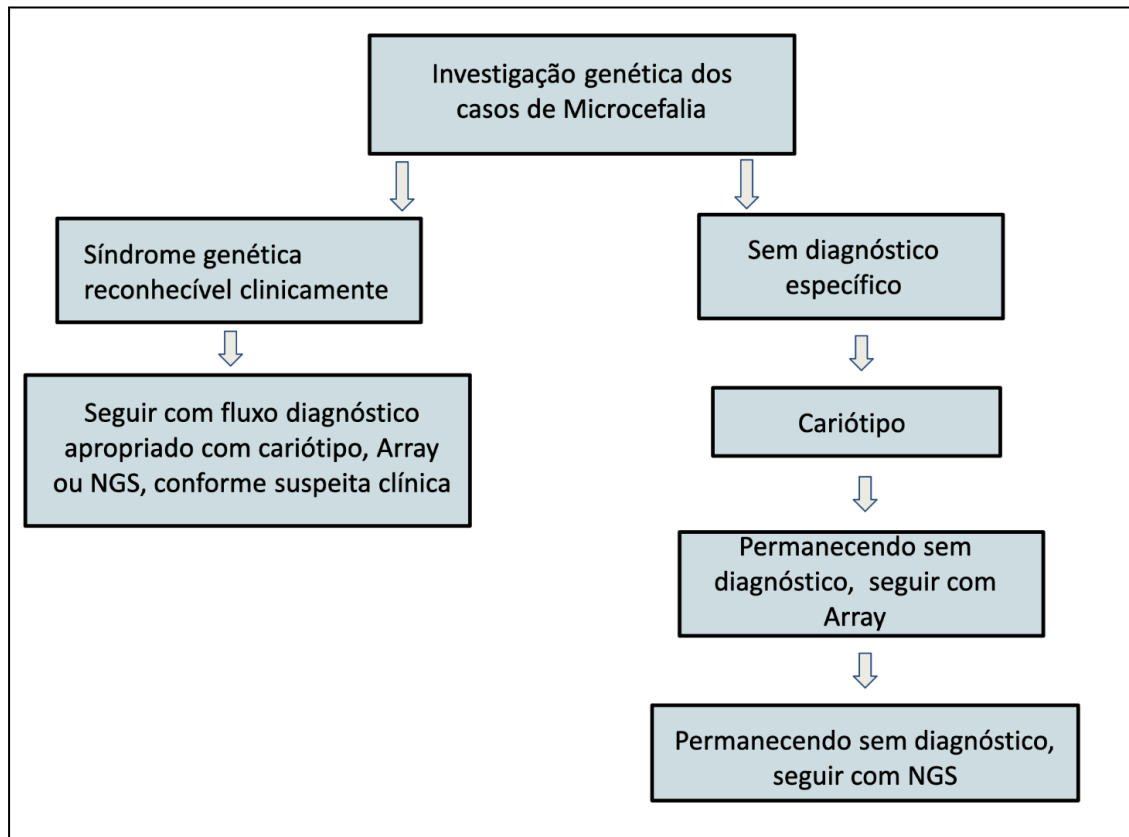
Este estudo faz parte de um projeto já aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), número: 16-0577.

Figura 1 - Fluxograma de identificação das causas de microcefalia congênita.



Fonte: a autora

Figura 2 - Fluxograma de investigação genética dos casos de microcefalia congênita atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



Legenda:

NGS - sequenciamento de nova geração

Fonte: a autora

5. RESULTADOS

Texto parcial, pois o artigo ainda não foi publicado.

6. DISCUSSÃO

Texto parcial, pois o artigo ainda não foi publicado.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destacando a complexidade da microcefalia congênita desde suas bases moleculares até possibilidades de tratamento, trabalhos como este são fundamentais na compreensão e avanço do tema. A prevalência ainda elevada de infecções congênitas reitera a importância da prevenção, diagnóstico e tratamento precoce durante a gestação.

A prevalência de causas genéticas cromossômicas e monogênicas demonstram a necessidade de pensar nesses diagnósticos, raros individualmente, mas representativos. Ainda que com uma amostra pequena, este estudo demonstra a importância de análises moleculares mais aprofundadas nos casos de microcefalia congênita sem diagnóstico definido. Parte do sucesso do rendimento do NGS foi o fato que os pacientes foram todos examinados com exame dismorfológico cuidadoso, com isso os casos encaminhados para análise tinham forte suspeita clínica de etiologia genética e puderam ter cada HPO (*Human Phenotype Ontology*) bem detalhado na solicitação do exame, o que contribui na avaliação genômica.

Além da diversidade de diagnósticos e possibilidades terapêuticas específicas, pudemos ver ainda a mudança dos números de notificações ao longo dos anos, reflexo das dificuldades enfrentadas no nosso sistema de saúde. É essencial reconhecer ainda as limitações do estudo, como a possibilidade de subnotificação e o número da amostra sequenciada. Dessa forma, estudos futuros são fundamentais para ampliar nossos conhecimentos sobre a microcefalia congênita e suas diversas etiologias, visando a melhoria da assistência em saúde e qualidade de vida dos pacientes afetados e de suas famílias.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARADO-SOCARRAS, J. L. et al. Congenital microcephaly: A diagnostic challenge during Zika epidemics. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 23, p. 14–20, maio 2018.

BAKIRCIOGLU, M. et al. The Essential Role of Centrosomal NDE1 in Human Cerebral Cortex Neurogenesis. *The American Journal of Human Genetics*, v. 88, n. 5, p. 523–535, maio 2011.

BAS, H. et al. NDE1 -related disorders: A recurrent NDE1 pathogenic variant causing Lissencephaly 4 can also be associated with microhydranencephaly. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 188, n. 1, p. 326–331, 25 set. 2021.

BECERRA-SOLANO, L. E.; MATEOS-SÁNCHEZ, L.; LÓPEZ-MUÑOZ, E. Microcephaly, an etiopathogenic vision. *Pediatrics & Neonatology*, v. 62, n. 4, p. 354–360, 1 jul. 2021.

BOONSAWAT, P. et al. Elucidation of the phenotypic spectrum and genetic landscape in primary and secondary microcephaly. *Genetics in Medicine*, v. 21, n. 9, p. 2043–2058, 1 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Atualização: 24/03/2016 15:45.

CHAND, R. P. et al. Proband only exome sequencing in 403 Indian children with neurodevelopmental disorders: Diagnostic yield, utility and challenges in a resource-limited setting. *European Journal of Medical Genetics*, v. 66, n. 5, p. 104730–104730, 1 maio 2023.

DAWIDZIUK, M. et al. Exome Sequencing Reveals Novel Variants and Expands the Genetic Landscape for Congenital Microcephaly. *Genes*, v. 12, n. 12, p. 2014–2014, 18 dez. 2021.

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

FAHEEM, M. et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Medical Genomics*, v. 8, n. S1, 15 jan. 2015.

FRANÇA, G. V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*, v. 388, n. 10047, p. 891–897, ago. 2016.

HERBER, S. et al. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. *Jornal de Pediatria*, v. 95, n. 5, p. 600–606, set. 2019.

JAYARAMAN, D.; BAE, B.-I.; WALSH, C. A. The Genetics of Primary Microcephaly. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v. 19, n. 1, p. 177–200, 31 ago. 2018.

JEAN, F.; STUART, A.; TARAÍLO-GRAOVAC, M. Dissecting the Genetic and Etiological Causes of Primary Microcephaly. *Frontiers in Neurology*, v. 11, 15 out. 2020.

KHETARPAL, P. et al. Primordial dwarfism: overview of clinical and genetic aspects. *Molecular Genetics and Genomics*, v. 291, n. 1, p. 1–15, 1 set. 2015.

KOBAYASHI, E. et al. Approaches to long-read sequencing in a clinical setting to improve diagnostic rate. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 16945, 9 out. 2022.

LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI et al. Zika virus: A new human teratogen? Implications for women of reproductive age. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 100, n. 1, p. 28–30, 13 maio 2016.

MASIH, S. et al. Deciphering the molecular landscape of microcephaly in 87 Indian families by exome sequencing. *European Journal of Medical Genetics*, v. 65, n. 6, p. 104520–104520, 1 jun. 2022.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM), 2024. Disponível em: <<https://www.omim.org>>. Acesso em: 18 de março de 2024.

OPITZ, J. M.; HOLT, M. C. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol*, v. 2, n. 10, p. 175-204, 1990.

ORIOLI, I. M. et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *BMJ*, v. 359, p. j5018, 21 nov. 2017.

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

PATEL, K. P. et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 105, n. 1, p. 34–43, jan. 2012.

PERVAIZ, N. et al. Molecular evolutionary analysis of human primary microcephaly genes. *BMC Ecology and Evolution*, v. 21, n. 1, 3 maio 2021.

REYNOLDS, J. J. et al. Mutations in DONSON disrupt replication fork stability and cause microcephalic dwarfism. *Nature Genetics*, v. 49, n. 4, p. 537–549, 1 abr. 2017.

SCHULZ, S. et al. Microcephaly, short stature, and limb abnormality disorder due to novel autosomal biallelic DONSON mutations in two German siblings. *European Journal of Human Genetics*, v. 26, n. 9, p. 1282–1287, 14 maio 2018.

SHAHEEN, R. et al. Genomic and phenotypic delineation of congenital microcephaly. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, v. 21, n. 3, p. 545–552, 1 mar. 2019.

TERRA, A. P. et al. Microcephaly in South Brazil: Are cases of Congenital Zika Syndrome increasing in recent years? *Genetics and Molecular Biology*, v. 46, n. 3 suppl 1, 1 jan. 2023.

THORNTON, G. K.; WOODS, C. G. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends in Genetics*, v. 25, n. 11, p. 501–510, nov. 2009.

TOLEZANO, G. C. et al. Clinical Characterization and Underlying Genetic Findings in Brazilian Patients with Syndromic Microcephaly Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Molecular Neurobiology*, 5 jan. 2024.

VERMA, A. et al. Amino acid ratio combinations as biomarkers for discriminating patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency from other inborn errors of metabolism. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, v. 12, n. 1, 8 set. 2023.

VICTORA, C. G. et al. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *The Lancet*, v. 387, n. 10019, p. 621–624, fev. 2016.

VILLAR, J; CHEIKH ISMAIL, L; VICTORA, CG., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st. Project. *Lancet*. 2014; 384 (9946):857-68.

VON DER HAGEN, M. et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 56, n. 8, p. 732–741, 1 ago. 2014.

WANG, C. et al. Diagnostic yield and novel candidate genes for neurodevelopmental disorders by exome sequencing in an unselected cohort with microcephaly. *v. 24, n. 1, 27 jul. 2023.*

WOLLNIK, B. A common mechanism for microcephaly. *Nature Genetics, v. 42, n. 11, p. 923–924, 27 out. 2010.*

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

YONEDA, Y. et al. Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Annals of Neurology, v. 73, n. 1, p. 48–57, 7 dez. 2012.*

ZAGAGLIA, S. et al. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations. *Neurology, v. 91, n. 22, p. e2078–e2088, 9 nov. 2018.*

ZHAI, Y. et al. Incorporation of exome-based CNV analysis makes trio-WES a more powerful tool for clinical diagnosis in neurodevelopmental disorders: A retrospective study. *Human Mutation, v. 42, n. 8, p. 990–1004, 31 maio 2021.*