

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2017/2018

Patrícia Sôra Sobrosa

Diagnóstico pré-natal de microcefalia e desfecho peri-natal

Prenatal diagnosis of microcephaly and peri-natal outcome

março, 2018

FMUP

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Patrícia Sôra Sobrosa

Diagnóstico pré-natal de microcefalia e desfecho peri-natal

Prenatal diagnosis of microcephaly and peri-natal outcome

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Ginecologia e Obstetrícia**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Doutora Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Ata Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**

março, 2018

**FMUP**

Eu, Patrícia Sôra Sobrosa , abaixo assinado, nº mecanográfico 201200067, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Patrícia Sôra Sobrosa

NOME

Patrícia Sôra Sobrosa

NÚMERO DE ESTUDANTE

201200067

E-MAIL

patriciassobrosa@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ginecologia e Obstetrícia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Diagnóstico pré-natal de microcefalia e desfecho peri-natal

ORIENTADOR

Doutora Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação: Patrícia Sôra Sobrosa

**Aos meus pais**

**Às estrelinhas que me acompanham**

## **Diagnóstico pré-natal de microcefalia e desfecho peri-natal**

## **Prenatal diagnosis of microcephaly and peri-natal outcome**

Patrícia Sobrosa\*, Teresa Loureiro\*\*

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Centro Hospitalar de S. João, Porto

\*Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

\*\*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia;  
Professora Auxiliar convidada de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina da  
Universidade do Porto, Centro Hospitalar de S. João, Porto

### **Autor correspondente:**

Patrícia Sôra Sobrosa

Rua Grupo Folclórico das Lavradeiras, nº81 – 1ºesquerdo, 4900-715 Viana do Castelo, Portugal

Telemóvel: 969787749

E-mail: [patriciassobrosa@gmail.com](mailto:patriciassobrosa@gmail.com)

## **Resumo**

Microcefalia é definida como um perímetro cefálico mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para o sexo, idade e etnia, sendo considerada grave se mais de 3 desvios-padrão. A sua prevalência é de cerca de 1,53 por 10000 nascimentos.

O objetivo deste trabalho de revisão foi caracterizar os métodos de diagnóstico pré-natal e reportar o desfecho peri-natal na presença de microcefalia congénita.

Palavras-chave: microcefalia fetal; microcefalia congénita; ecografia; pré-natal; neurodesenvolvimento.

## **Abstract**

Microcephaly is defined by cephalic circumference more than 2 standard deviation below the mean for gender, age and ethnicity, being considered severe if more than 3 standard deviation. Its prevalence is about 1,53 per 10000 births.

The main objective of this review was to characterize the methods of prenatal diagnosis and to report the perinatal outcome in the presence of congenital microcephaly.

Keywords: fetal microcephaly; congenital microcephaly; ultrasound; prenatal; neurodevelopment.

## Introdução

A microcefalia é habitualmente definida por um perímetro cefálico (PC) 2 desvios-padrão abaixo (-2SD) da média para o sexo, idade e etnia, embora não exista uniformidade de critérios.<sup>(1)</sup> Quando este se encontra a mais do que 3 desvios-padrão abaixo (-3SD) da média, é considerada grave.<sup>(2)</sup>

Um estudo europeu abrangendo os anos 2003-2012, constatou uma prevalência de microcefalia de 1.53 por 10 000 nascimentos.<sup>(3)</sup> Outros autores referem valores mais elevados de 0.56% ao nascimento se menor do que -2SD e 0.14% se menor do que -3SD.<sup>(4, 5)</sup> Em Portugal, é apontada uma prevalência de 0.41 em 10 000 nascimentos.<sup>(3)</sup> Esta variabilidade na prevalência de microcefalia pode explicar-se por diferenças nos critérios de diagnóstico, pela aplicação de curvas de referência que não entram em consideração fatores como a diferença étnica e por notificação insuficiente dos casos.<sup>(3)</sup>

A microcefalia pode classificar-se em primária (congénita), quando se desenvolve antes das 32 semanas de gestação ou é detetada ao nascimento<sup>(6-8)</sup> e secundária (pós-natal) se ocorre posteriormente.<sup>(7, 8)</sup> Pode ainda caracterizar-se como proporcionada, quando o PC, peso e altura se encontram todos abaixo do percentil 3 (P3) e desproporcionada nos casos em que apenas o PC está abaixo.<sup>(9)</sup>

As anomalias associadas a microcefalia podem afetar unicamente o desenvolvimento cerebral (não síndromicas) ou associar-se a malformações extracranianas e/ou dismorfia facial (microcefalia síndromica).<sup>(10)</sup> Anomalias frequentemente associadas são as oculares (30%), dismorfia facial (19%), cardíacas (14%), renais (13%), fenda do palato (13%), malformações sistema esquelético (13%), gastro-intestinais (9%) e anomalias da pele e cabelo (3%). Pode também associar-se a craniossinostose.<sup>(11)</sup>

O fenótipo de microcefalia é variável e o espectro de doenças associadas é elevado, pelo que é difícil o diagnóstico da etiologia. A microcefalia pré e pós-natal pode ter variadas causas, tais

como síndromes, anomalias genéticas, distúrbios metabólicos, infecções, agentes teratogênicos e agressões pré, peri e pós-natais.<sup>(8)</sup> Em cerca de 41% a causa é indeterminada.<sup>(11)</sup>

O objetivo deste trabalho é guiar o clínico na avaliação de casos suspeitos de microcefalia congênita e esclarecer acerca do seu desfecho neurológico.

## **Materiais e Métodos**

Para elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed utilizando como palavras-chave: “acquired microcephaly”; “congenital microcephaly”; “human microcephaly”; “primary microcephaly”; “microcephaly AND epidemiology”; “microcephaly AND diagnostic”; “microcephaly AND prognostic”. Esta pesquisa foi restrita a ensaios clínicos, estudos observacionais, artigos de revisão, escritos em inglês e publicados a partir de 1 de janeiro de 2000 até a atualidade. Foram obtidos 475 artigos dos quais foram lidos os títulos e resumos. Os critérios de exclusão aplicados foram: resumos indisponíveis e informações não adequadas ao âmbito da tese após leitura dos títulos e resumos. Para a fundamentação teórica do tema e contextualização da prática clínica atual desta malformação foram utilizados artigos obtidos a partir de referências bibliográficas de outros artigos. Desta pesquisa foram incluídos 27 artigos.

## **História e contexto clínico**

A história clínica materna e familiar, assim como intercorrências na gravidez e parto, são essenciais para o diagnóstico etiológico de microcefalia pré e pós-natal.<sup>(12)</sup> É fundamental uma completa história clínica materna para detetar causas teratogênicas como hábitos alcoólicos e tabágicos, medicação (hidantoína), radiação, fenilcetonúria materna, diabetes, hipotireoidismo materno, malnutrição e insuficiência placentária.<sup>(10, 13)</sup> Causas disruptivas com a morte de um co-

gémeo em casos de gemelares monocoriônicas, acidente cerebrais isquémicos ou hemorrágicos *in útero*, infecções como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simplex, sífilis (TORCH) e vírus da imunodeficiência humana (HIV), também devem ser consideradas.<sup>(6, 14)</sup> A infecção pelo vírus ZIKA deve ser despistada em contexto clínico e epidemiológico.<sup>(6)</sup> Se necessário, devem ser efetuadas serologias maternas para exclusão de exposição a vírus no período pré-natal e periconcepcional.<sup>(15)</sup> Deve ainda ser avaliada a existência de consanguinidade dos progenitores, assim como, patologias metabólicas ou genéticas familiares.<sup>(8)</sup> Para além disto, a medição dos PC dos progenitores pode ajudar no diagnóstico de microcefalia familiar.<sup>(8, 9)</sup> Nestes casos, a microcefalia primária é transmitida de forma autossómica recessiva, com uma incidência de 1 em 30 000 nascimentos.<sup>(10)</sup> Esta forma pode ser suspeitada a partir das 24 semanas de gestação através de ecografia pré-natal se há história de um caso índice.<sup>(10)</sup> A avaliação dos registos das biometrias fetais com a idade gestacional e a realização de exame físico ao nascimento são aspetos fundamentais que podem sugerir o diagnóstico de microcefalia.<sup>(2)</sup>

## **Exames de imagem**

### **1. Ecografia**

A realização de biometrias fetais seriadas por ecografia possibilita a deteção de um PC muito inferior ao esperado para a idade gestacional e a sua evolução ao longo da gravidez.<sup>(12, 16)</sup> Tendo em conta que -2SD corresponde ao P3 e -3SD ao percentil 0.2 (P0.2), alguns autores, preconizam que só este último critério possibilita o diagnóstico de microcefalia, enquanto que uma diminuição entre os -2SD e -3SD é considerada uma suspeita desta.<sup>(16)</sup> Outros autores consideram que mesmo se a biometria cefálica se encontra entre -2SD e 5 desvios-padrão abaixo da média, não é possível um diagnóstico seguro de microcefalia com uma avaliação única da biometria cefálica,<sup>(17)</sup> estando aconselhada a avaliação desta medição ao longo da idade gestacional.

A avaliação do PC deve ser realizada no plano transtalâmico ou transventricular.<sup>(18)</sup> No entanto, alguns estudos mostram diferenças significativas entre as medidas pré e pós-natais, o que torna a avaliação pré-natal imprecisa, com uma percentagem de falsos positivos de cerca de 43%.<sup>(19)</sup> Outras alterações, especialmente na forma do crânio, também podem ser valorizadas através da avaliação conjunta do PC e do diâmetro biparietal.<sup>(12)</sup>

A microcefalia pode ser detetada durante o segundo trimestre, principalmente se associada a outras malformações, contudo não pode excluir-se mesmo perante avaliações biométricas que se encontram dentro dos parâmetros normais. Com frequência a suspeita surge apenas no terceiro trimestre por uma deficiente progressão das biometrias cefálicas.<sup>(16)</sup>

Na suspeita de microcefalia está indicada a realização de neurosonografia, para avaliar a existência de anomalias cerebrais associadas e ecografia morfológica detalhada, para detetar malformações extracranianas, que poderão sugerir patologia síndrômica.<sup>(12)</sup> Podem associar-se malformações do tubo neural, prosencéfalo (holoprosencefalia), agenesia parcial ou completa do corpo caloso e alterações da migração neuronal (lissencefalia, polimicrogiria).<sup>(16)</sup> São também achados ecográficos associados a presença de um PC inferior ao esperado mas desproporcionado relativamente às restantes biometrias, a deteção de restrição do crescimento fetal sem causa justificável e a existência de malformações extracranianas, em especial se dismorfia facial (“*sloping forehead*”).<sup>(10, 12, 20)</sup>

## 2. Ressonância Magnética Cerebral Fetal (RM)

Estudos em crianças com microcefalia que realizaram RM demonstram que se observam anomalias cerebrais em 67-80%,<sup>(21, 22)</sup> sendo as mais frequentes as alterações da migração neuronal, defeitos de giração, alterações da substância branca (leucomalácia periventricular, mielinização atrasada ou anómala) e malformações do corpo caloso e cerebelo.<sup>(11, 16)</sup> A gravidade da microcefalia está diretamente relacionada com a probabilidade de achados

imagiológicos, sendo de 80% nos casos de microcefalia grave e 43% se moderada.<sup>(23)</sup> Existe também uma correlação entre anomalias detetadas na RM e desfecho neurológico, sendo pior o desfecho se presença de lesões do sistema nervoso central (SNC).<sup>(23)</sup> A RM está recomendada na identificação de causas estruturais, em especial na deteção de certas malformações difíceis de diagnosticar por ecografia, nomeadamente lisencefalia e esquizencefalia, frequentemente associadas a um prognóstico neurológico reservado e possibilitando também uma orientação para um diagnóstico, se presença de características sugestivas de alguma alteração genética específica.<sup>(2, 15, 16)</sup>

Alterações vasculares primárias ou infeções pré-natais associam-se a alterações cerebrais difusas, tais como atrofia cerebral, que se traduz também como um aumento dos espaços pericerebrais e do sistema ventricular e calcificações.<sup>(16)</sup>

### **Testes Genéticos**

Microcefalia está associada a alterações cromossómicas (trissomias 21, 13 e 18) em 23%, múltiplas anomalias congénitas em 23% e síndromes genéticas específicas em 20%<sup>(24)</sup> (ver quadro I). No geral, pode encontrar-se uma causa genética em cerca de 15.5%, pelo que um teste genético dirigido pode ser útil na avaliação destes casos.<sup>(2)</sup>

### **Testes metabólicos**

Doenças metabólicas raramente estão presentes em casos de microcefalia congénita não síndrómica, exceto em situações em que o cérebro fetal é exposto a níveis tóxicos de fenilalanina em situações de fenilcetonúria materna e na deficiência de fosfoglicerato desidrogenase.<sup>(2)</sup> As doenças metabólicas mais frequentemente estão associadas a microcefalia pós-natal e atraso de desenvolvimento global.<sup>(2)</sup>

## **Clínica / desfecho neurológico**

A microcefalia encontra-se associada a atraso mental em cerca 65% dos casos.<sup>(11)</sup> Crianças com um perímetro cefálico entre -2SD e -2.99SD apresentam um risco de 10.5% de déficit intelectual, que aumenta para 51.2% se menor do que -3SD e é quase de 100% para biometrias cefálicas que se apresentem menores do que -4 SD.<sup>(25)</sup> Existe por isso uma correlação entre a diminuição do PC e o déficit mental.<sup>(2, 25)</sup> Apesar disto, alguns estudos demonstraram que mesmo que a medição da circunferência da cabeça fetal se encontre entre -2SD e -3SD, na ausência de outras anomalias cerebrais e extra-cranianas, existe uma grande probabilidade dessas crianças se desenvolverem normalmente.<sup>(25)</sup> Em crianças com atraso de desenvolvimento é mais frequente tratar-se de microcefalia secundária (57%) que primária (34%).<sup>(11)</sup>

A epilepsia é uma complicação frequente em crianças com microcefalia. Um estudo que inclui 66 crianças com biometria cefálica menor do que -2SD mostrou uma prevalência de epilepsia de 40.9%.<sup>(26)</sup> Para além disto, a microcefalia, em especial a síndrômica, é um fator de risco para epilepsia refratária à medicação.<sup>(2)</sup>

A paralisia cerebral parece estar presente em 21.4% de crianças com microcefalia<sup>(27)</sup> e a maioria das crianças apresenta sintomas neurológicos aos 7-8 meses de vida. Outros sinais clínicos podem ser encontrados com frequência nestas crianças são as alterações oftalmológicas (30%) e auditivas.<sup>(11)</sup> Estas crianças apresentam também mais problemas a nível comportamental e emocional.<sup>(25)</sup>

A mortalidade perinatal é elevada se a microcefalia não é isolada. Num estudo que incluiu 30 fetos, 25 dos quais com microcefalia síndrômica, a mortalidade perinatal foi de cerca de 70%.<sup>(24)</sup> Esta elevada mortalidade está relacionada com a gravidade das malformações associadas.<sup>(24)</sup> Quando a microcefalia é um achado isolado, é mais difícil de prever o prognóstico neurológico após o nascimento, sendo mais complexo o aconselhamento do casal.<sup>(25)</sup>

## Conclusões

O diagnóstico pré-natal de microcefalia obriga a uma avaliação multidisciplinar individualizada para cada caso, para que a morbidade neurológica e a mortalidade peri-natal sejam esclarecidas e desta forma poder informar o casal com a maior acuidade possível. No entanto, frequentemente não é possível o diagnóstico etiológico em pré-natal, tornando o aconselhamento impreciso, em especial quando a microcefalia é isolada, sem história familiar e sem alterações imagiológicas significativas.<sup>(25)</sup> Efetivamente, apenas em cerca de metade dos casos é possível identificar malformações associadas em pré-natal, sendo estas apenas detetadas aquando do exame físico ou avaliação imagiológica após o nascimento. Para além disto, a microcefalia pode ter uma manifestação tardia, no terceiro trimestre ou pós-natal, não sendo possível o diagnóstico prévio ao nascimento. Por outro lado, existem também casos cujo diagnóstico pré-natal de microcefalia não se confirma ao nascimento.<sup>(15, 19)</sup>

O diagnóstico clínico de microcefalia na ausência de lesões em exames imagiológicos, não indica necessariamente que exista uma anomalia no crescimento cerebral.<sup>(6)</sup> Contudo, tendo em conta que o perímetro cefálico reflete o volume cerebral, quanto maior for o desvio do normal maior o risco para alterações cognitivas e motoras.<sup>(9)</sup> A avaliação imagiológica por neurosonografia e a RM cerebral pré-natal parecem ser úteis na deteção de anomalias estruturais nestes casos. Para além disto, tendo em conta que causas genéticas parecem ser responsáveis por cerca de 15.5% dos casos de microcefalia congénita,<sup>(2)</sup> poderá considerar-se a realização de testes genéticos dirigidos em situações com alterações imagiológicas sugestivas de condições genéticas específicas, na ausência de causas adquiridas como infeções e insuficiência placentária.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Doutora Teresa Loureiro por todo o apoio, dedicação e disponibilidade desde o primeiro contacto. A sua postura crítica e construtiva, assim como o seu conhecimento mostraram-se essenciais na elaboração deste trabalho de revisão. Neste contexto, foi um privilégio ser orientada pela docente.

## Referências

1. Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics*. 1987;79(5):706-12.
2. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009;73(11):887-97.
3. Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor MC, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *Bmj*. 2016;354:i4721.
4. Vargas JE, Allred EN, Leviton A, Holmes LB. Congenital microcephaly: phenotypic features in a consecutive sample of newborn infants. *J Pediatr*. 2001;139(2):210-4.
5. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33(11):974-83.
6. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, Broad J, Rosch RE, Groce N, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017.
7. Woods CG. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14(1):112-7.
8. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children (Basel)*. 2017;4(6).
9. Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician*. 2015;61(8):680-4.
10. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:129-41.

11. von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):732-41.
12. Tarrant A, Garel C, Germanaud D, de Villemeur TB, Mignot C, Lenoir M, et al. Microcephaly: a radiological review. *Pediatr Radiol*. 2009;39(8):772-80; quiz 888-9.
13. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1484-9; discussion 9-90.
14. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child*. 2013;98(9):707-13.
15. Mighell AS, Johnstone ED, Levene M. Post-natal investigations: management and prognosis for fetuses with CNS anomalies identified in utero excluding neurosurgical problems. *Prenat Diagn*. 2009;29(4):442-9.
16. Guibaud L, Lacalm A. Diagnostic imaging tools to elucidate decreased cephalic biometry and fetal microcephaly: a systematic analysis of the central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):16-25.
17. Chitkara U, Rosenberg J, Chervenak FA, Berkowitz GS, Levine R, Fagerstrom RM, et al. Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax: normal values. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1069-74.
18. Napolitano R, Donadono V, Ohuma EO, Knight CL, Wanyonyi SZ, Kemp B, et al. Scientific basis for standardization of fetal head measurements by ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):80-5.
19. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(5):586-92.

20. Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:39.
21. Steinlin M, Zurrer M, Martin E, Boesch C, Largo RH, Boltshauser E. Contribution of magnetic resonance imaging in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics.* 1991;22(4):184-9.
22. Sugimoto T, Yasuhara A, Nishida N, Murakami K, Woo M, Kobayashi Y. MRI of the head in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics.* 1993;24(1):4-7.
23. Custer DA, Vezina LG, Vaught DR, Brasseux C, Samango-Sprouse CA, Cohen MS, et al. Neurodevelopmental and neuroimaging correlates in nonsyndromal microcephalic children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(1):12-8.
24. den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(4):282-7.
25. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(2):154-8.
26. Abdel-Salam GM, Halasz AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(11):760-7.
27. Aneja S, Ahuja B, Taluja V, Bhatia VK. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2001;68(2):111-5.

## Quadros

<b>Isolada</b>
Microcefalia autossômica recessiva - 1 em 30 000-250 000
Microcefalia autossômica dominante
Microcefalia ligada ao X
Cromossômicos (rearranjos ‘aparentemente’ equilibrados, cromossoma em anel)
<b>Sindrômica</b>
<i>Cromossômica</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Trissomia 21, 13,18</li></ul>
<i>Deleção de genes contíguos</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Deleção 4p (S. Wolf-Hirschhorn) – 1 em 50 000</li><li>▪ Deleção 5p (S. Cri-du-chat) – 1 em 20 000 - 50 000</li><li>▪ Deleção 7q11.23 (S. Williams) – 1 em 7 500 – 10 000</li><li>▪ Deleção 22q11 (S. Velocardiofacial) – 1 em 4 000</li></ul>
<i>Defeitos genéticos</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ S. Cornélia de Lange – 1 em 10 000 – 30 000</li><li>▪ Holoprosencefalia (isolada ou sindrômica) – 1 em 8000</li><li>▪ S. Smith-Lemli-Opitz – 1 em 20 000 - 60 000</li><li>▪ S. Seckel</li><li>▪ S. Angelman – 1 em 12 000-20 000</li><li>▪ S. Nijmegen breakage – 1 em 100 000</li><li>▪ S. Feingold</li><li>▪ S. Rubinstein-Taybi – 1 em 100 000 – 125 000</li><li>▪ S. congênito de Rett</li></ul>

Quadro I - Etiologias de causa genética mais comuns na microcefalia congênita e prevalência ao nascimento (Adaptado a partir de Abuelo D. Microcephaly syndromes. Semin Pediatr Neurol 2007; 14: 118-12; e de von der Hagen M, Pivarsci M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. Dev Med Child Neurol. 2014;56(8):732-41)

**ANEXO** – Normas editoriais da Ata Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

### REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

#### Regras gerais

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

#### Submissão online de artigos

1. **Todos os artigos** deverão ser submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em [www.editorialmanager.com/aogp](http://www.editorialmanager.com/aogp).
2. A revista aceita seis tipos diferentes de artigos:
  - ESTUDO ORIGINAL
  - ARTIGO DE REVISÃO
  - CASO CLÍNICO
  - IMAGEM DO TRIMESTRE
  - ARTIGO DE OPINIÃO
  - CARTA AO EDITOR

Uma sub-secção dos artigos de opinião intitulada «Para lá da Ciência» permite a submissão de textos sobre a vivência pessoal na área da Obstetria e Ginecologia e sobre aspectos históricos da Obstetria/Ginecologia Portuguesa.

3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro e último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores; para os artigos Imagem do Trimestre um máximo de **3** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado «responsável pela correspondência» e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, casos clínicos e Imagem

### INFORMATION FOR AUTHORS

#### General rules for submitting articles

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

#### Online submission of articles

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: [www.editorialmanager.com/aogp](http://www.editorialmanager.com/aogp).
2. The journal accepts six different types of articles:
  - ORIGINAL STUDY
  - REVIEW ARTICLE
  - CASE REPORT
  - IMAGE OF THE TRIMESTRE
  - OPINION ARTICLE
  - LETTER TO THE EDITOR

A sub-section of opinion articles entitled «Beyond Science» allows the submission of texts reporting personal experiences in the field of Obstetrics and Gynecology and historical aspects of the speciality in Portugal.

3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports; for «image of the trimestre» a maximum of **3** authors. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as «responsible for correspondence» and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles, case reports and «images of the trimester» must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words for original studies and

gem do Trimestre necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras tratando-se de estudos originais e 100 palavras nos restantes. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
  - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).
  7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
  8. Os artigos submetidos como Casos Clínicos e Imagem do Trimestre deverão **ser integralmente redigidos em inglês**.
  9. Os artigos só serão aceites para avaliação desde que acompanhados de documento assinado por todos os autores em que seja manifesta a concordância quanto ao texto submetido. Este documento é submetido através de email para: [secretariado.aogp@gmail.com](mailto:secretariado.aogp@gmail.com).

#### Preparação do texto, tabelas e figuras

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.
2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.
3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:
  - **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
  - **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **3000** palavras.
  - **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
  - **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.
  - **IMAGEM DO TRIMESTRE** – estrutura livre; dimensão máxima **500** palavras. Numero máximo de imagens: 2
4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.
5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.
6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.
7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parêntesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

100 words for all other submissions. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:

- **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
  - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).
  7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 caracteres in length, including spaces.
  8. All articles submitted as Case Reports and Images of the Trimestre should be **entirely written in English**.
  9. Articles will only be admitted for evaluation if accompanied by a document signed by all authors manifesting their agreement with the submitted manuscript. This document should be sent by email to: [secretariado.aogp@gmail.com](mailto:secretariado.aogp@gmail.com).

#### Preparation of the manuscript, tables and figures

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.
2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.
3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:
  - **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
  - **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **3000** words.
  - **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
  - **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.
  - **IMAGE OF THE TRIMESTRE** – free structure; limit of **500** words. Maximum number of images: 2.
4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.
5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.
6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol ®.
7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.
8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.
9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e <sup>1,2,3</sup>. Papers accepted for

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo <sup>1,2,3</sup>. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, *abstracts* em livros de resumos de congressos, páginas *web* e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.
- **IMAGEM DO TRIMESTRE** – máximo de 5 referências.

10. A **lista das referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf). Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da *National Library of Medicine*, disponível em [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Todos os autores deverão ser citados.

– **Exemplo de artigos publicados em revistas:**  
Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997; 104:387-92.

– **Exemplo de Capítulos de livros:**  
Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4<sup>th</sup> Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em [www.aogp.com.pt/authors\\_form.pdf](http://www.aogp.com.pt/authors_form.pdf), assinado por todos.

### Cartas ao Editor

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor-Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.
- **IMAGE OF THE TRIMESTRE** – maximum of 5 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf). Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). All authors must be cited.

– **Example of articles published in scientific journals:**

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997; 104:387-92.

– **Example of Book chapters:**

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4<sup>th</sup> Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at [www.aogp.com.pt/authors\\_form.pdf](http://www.aogp.com.pt/authors_form.pdf), signed by all.

### Letters to the editor

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.