



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

**MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE COLETIVA COM ÊNFASE EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE NA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES

**REPERCUSSÕES DA EMERGÊNCIA DO VÍRUS ZIKA NA SAÚDE DA
POPULAÇÃO DO TOCANTINS, BRASIL.**

Salvador

2017

MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES

**REPERCUSSÕES DA EMERGÊNCIA DO VÍRUS ZIKA NA SAÚDE DA
POPULAÇÃO DO TOCANTINS, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria da Conceição N. Costa

Salvador

2017

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

R696r Rodrigues, Meire da Silva Pereira.

Repercussões da emergência do vírus Zika na saúde da população do Tocantins, Brasil / Meire da Silva Pereira Rodrigues.- Salvador: M. da S.P. Rodrigues, 2017.

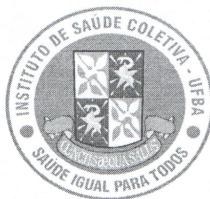
44 f.

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Conceição N. Costa.

Dissertação (mestrado profissional) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Zika. 2. Epidemia. 3. Microcefalia. I. Título.

CDU 616.9



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva**

Meire da Silva Pereira Rodrigues

**“REPERCUSSÕES DA EMERGÊNCIA DO VÍRUS ZIKA NA SAÚDE DA
POPULAÇÃO DO TOCANTINS, BRASIL”**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 17 de julho de 2017

Banca Examinadora:

Maria da Conceição Nascimento Costa

Profa. Maria da Conceição Nascimento Costa – ISC/UFBA

Alcina Andrade

Profa. Alcina Marta de Souza Andrade – FBDC/EBMP

Teixeira

Profa. Maria da Glória Lima Cruz Teixeira – ISC/UFBA

Salvador
2017

À todas as crianças e suas famílias que foram impactadas por essa tragédia na saúde pública mundial, em especial as crianças do nordeste brasileiro, já tão sofrido com tantas mazelas, que a esperança e a força de vontade das famílias nunca se percam diante de tamanha dificuldade. E que essas crianças possam receber a atenção, a assistência e o cuidado que lhes são de direito. Que o amor e o carinho superem as sequelas dessa terrível doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir viver momentos e oportunidades como essa...

Agradeço meus pais, que sempre me incentivaram a buscar o conhecimento e acreditavam que era o único caminho para uma vida melhor...

Agradeço a minha orientadora Maria da Conceição Costa, que me apoiou em vários momentos difíceis, me cobrou muito, mas também me ensinou com paciência e carinho o caminho para chegar até aqui...

Agradeço aos colegas Eriko Marvão e Rafael Brustulin, que contribuíram com seu conhecimento e me ajudaram nessa difícil construção...

Por fim ao meu esposo Ronaldo César, que quase todos os dias me perguntava” Como está o seu Projeto?... me apoiou, me ajudou, esteve comigo até de madrugada aos sábados, mas não me deixou desistir.

Resumo da Dissertação

Introdução: A emergência da Zika no mundo ocidental representou um dos mais desafiadores problemas de saúde pública. No Brasil, entre 2015 e 2016, ocorreu uma epidemia desta arbovirose que assumiu grande proporção. Em 2016, foram registrados, neste país, 215.319 casos prováveis (incidência de 105,3 casos/100 mil habitantes) distribuídos em 2.306 municípios, e 130.701 (60,7%) foram confirmados. Este evento passou a ser ainda mais preocupante com o surgimento da epidemia de microcefalia/ manifestações neurológicas decorrentes da transmissão vertical do ZIKV. Este estudo teve como objetivo analisar as repercussões da infecção pelo ZIKV na saúde da população do estado do Tocantins. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal sobre a ocorrência de Zika em residentes no Tocantins, no período de 2015 e 2016. Foram incluídos todos os casos notificados e confirmados de Zika na população geral e em gestantes, casos de Síndrome de Guillain Barré e casos suspeitos e confirmados de Síndrome Congênita de Zika. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Registro de Eventos em Saúde Pública, Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial do Laboratório Central, Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos e Sistema de Informação sobre Mortalidade foram as fontes de dados. Sexo, faixa etária, município de residência, gestante foram as variáveis utilizadas. Os produtos da gestação foram categorizados como aborto, natimorto, recém-nascido ou criança com idade igual e superior a 28 dias de vida com microcefalia e/ou outra malformação. Os dados distribuídos segundo categorias das respectivas variáveis, foram analisadas a partir de suas frequências absolutas e/ou relativas (percentuais e/ou taxa de incidência/100.000 habitantes e/ou/1000 Nascidos Vivos (NV) e foram calculadas para Tocantins e Palmas, a sua capital. O número de casos prováveis de Zika na população total e gestantes foi representado em uma curva temporal, por semana epidemiológica. As taxas de incidência de Zika, por município de residência, foram representadas no mapa do estado do Tocantins. Calculou-se os percentuais e taxas de incidência de recém-nascidos cujas mães apresentaram Zika durante a gestação (casos confirmados). O processamento e a análise dos dados foram realizados nos softwares Microsoft Excel^R versão 2010 e OpenRecLink versão 3.0. **Resultados:** No Tocantins, foram notificados 4472 (295,2/100.000 hab.) e 6303 (411,1/100.000 hab.) casos novos de Zika, respectivamente, de julho a dezembro de 2015 e em 2016. Destes, foram confirmados 1,3% (60) relativos a 2015 e 28,0% (1765) a 2016, sendo a incidência de casos confirmados de 4,0/100.000 e 115,1/100.000 habitantes, em cada ano. Entre as gestantes, naqueles mesmos

anos, a incidência de casos confirmados foi de 0,9/1000 e 7,5/1000 NV, respectivamente. Permaneceram inconclusivos 98,6% (em 2015) e 0,9% (em 2016). Nas semanas epidemiológicas 07 a 11 ocorreu o maior pico da doença. Em 2016, os municípios situados nas regiões norte, noroeste e também a central do Estado exibiram o maior risco de ocorrência de Zika. A incidência de casos notificados foi mais elevada no sexo feminino (205,7/100.000hab) e na faixa etária de 20-39 anos (201,8/ 100.000hab). No Tocantins, 35 casos de infecção de Zika na gestação resultaram em desfechos negativos, dos quais três apresentaram microcefalia/alterações do SNC ou de outro sistema/órgão. Foi confirmado um caso de Síndrome de Guillain Barré. Observou-se incompletude nas fontes de dados. **Conclusões:** Apesar da necessidade de melhoria da vigilância da Zika, pode-se afirmar que a Zika atingiu intensamente a população do Tocantins e produziu desfechos negativos preocupantes na gestação, como a Síndrome Congênita de Zika.

Palavras-chave: Zika, epidemia, microcefalia.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
APRESENTAÇÃO	12
RESUMO	14
ABSTRACT	15
ARTIGO	
1. INTRODUÇÃO	16
2. MÉTODOS	18
3. RESULTADOS	21
4. DISCUSSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	34
TABELAS	35
FIGURAS	36
ANEXOS	40
PARECER CONSUBSTANCIADO	40
PROJETO DE DISSERTAÇÃO	44

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

- Tabela 1** – Zika: casos notificados (número e taxa de incidência, confirmados (número, percentual e taxa de incidência) e inconclusivos (número e percentual) de acordo com o local de residência e ano de ocorrência. Estado do Tocantins e Palmas, 2015 e 2016.....35
- Figura 1** – Número de casos prováveis de zika na população total e em gestantes, por semana epidemiológica. Tocantins e Palmas, 2016.....36
- Figura 2** – Distribuição espacial da taxa de incidência de casos notificados de Zika (por 100.000 habitantes), segundo município de residência. Tocantins, julho de 2015 a dezembro de 2016.....37
- Tabela 2** – Número de casos prováveis e coeficiente de incidência de Zika de acordo com a faixa etária e sexo. Tocantins e Palmas, 2016.....38
- Tabela 3** – Número, percentual e taxa de incidência (por 1000 NV) de efeitos adversos da infecção pelo vírus Zika na gestação. Tocantins e Palmas, 2015 e 2016.....39

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

FormSUS: Formulários do Sistema Único de Saúde

GAL: Gerenciamento de Ambiente Laboratorial

ISC: Instituto de Saúde Coletiva

Lacen: Laboratório Central de Saúde Pública

NV: Nascidos Vivos

OMS: Organização Mundial de Saúde

PC: Perímetro cefálico

PCR-RT: Reação em Cadeia de Polimerase- Transcriptase Reversa

RAU: Rede de Atenção as Urgências

RESP: Registro de Eventos em Saúde Pública

RN: Recém-nascido

SAMU: Serviço de Atendimento Móvel de Urgência

SCZ: Síndrome Congênita de Zika

SE: Semana Epidemiológica

SGB: Síndrome de Guillain Barré

SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Sinasc: Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

TC: Tomografia Computadorizada

UPAS: Unidades de Pronto Atendimento

USG: Ultrassonografia

ZIKV: Zika Vírus

APRESENTAÇÃO

Esta Dissertação representa o produto final do curso de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva com Ênfase em Vigilância em Saúde, na Área de Concentração em Epidemiologia, iniciado em dezembro de 2015. O Projeto desta Dissertação apresentava como objetivo “analisar os efeitos adversos da infecção pelo vírus ZIKA durante a gestação, em Tocantins, 2015 e 2016. A zika é uma arbovirose emergente que representou um grave problema de saúde pública mundial em 2015 e 2016, devido as complicações neurológicas associadas à sua ocorrência, tornando-se Emergência em Saúde Pública Mundial. O Brasil foi um dos principais países afetados, o que gerou um grande esforço na comunidade científica mundial para desvendar seus principais mecanismos de transmissão e patogenicidade.

Em vista da magnitude deste problema de saúde pública e considerando que, até o momento em que este trabalho estava sendo desenvolvido, ainda não se dispunha de nenhuma publicação científica ou mesmo de Relatórios Técnicos que analisassem as informações sobre a ocorrência de Zika nesse estado, consideramos ser relevante e oportuno ampliar o objetivo da nossa investigação. Desse modo, esta Dissertação encontra-se apresentada sob a forma de um artigo original, cujo objetivo foi analisar as repercussões da emergência da infecção pelo vírus ZIKA, na população do Tocantins. Seus resultados indicam que a Zika atingiu esse estado com grande intensidade e produziram efeitos negativos em adultos e, principalmente, em produtos da concepção de mulheres que foram infectadas pelo vírus ZIKA durante a gestação.

A versão final do Projeto da Dissertação encontra-se anexa a este trabalho, após terem sido incorporadas as sugestões da Banca Examinadora, quando submetido ao Exame de Qualificação.

**REPERCUSSÕES DA EMERGÊNCIA DO VÍRUS ZIKA NA SAÚDE DA
POPULAÇÃO DO TOCANTINS, BRASIL.**

**EMERGENCY REPERCUSSIONS OF THE ZIKA VIRUS IN THE HEALTH
POPULATION OF TOCANTINS, BRAZIL**

Título Resumido: Emergência do vírus ZIKA no Tocantins, Brasil.

Meire da Silva Pereira Rodrigues^{1,2}

¹Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins

²Secretaria de Saúde de Palmas - Tocantins

Autor para correspondência:
Meire da Silva Pereira Rodrigues²
606 Sul, Alameda Ceschiatti, QI 15 t 06, casa 07.
Residencial Dolce Spazio, Palmas – TO, CEP 77022076
Telefone: (63) 981163494
Email: meirenf.sp@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar as repercussões da emergência do vírus ZIKA no Tocantins. **Métodos:** Estudo transversal abrangendo residentes deste estado, em 2015-2016, utilizando dados dos Sistemas Oficiais de Informação. **Resultados:** A incidência de Zika em 2015-2016 foi 295,2/100.000 e 411,1/100.000 habitantes, respectivamente. Em 2016, 28,0% dos casos foram confirmados (22,5% entre gestantes). O maior pico de notificações ocorreu nas semanas epidemiológicas 7 a 11. Municípios das regiões central e noroeste apresentaram maiores incidências. Riscos mais elevados para ocorrência dessa doença foram observadas entre mulheres e na faixa etária de 20-39 anos. A incidência de microcefalia relacionada à Zika na gestação foi de 0,06/1000NV. Foi confirmado 1 caso de Síndrome de Guillain Barré. Observou-se incompletude nas fontes de dados. **Conclusões:** Apesar da necessidade de melhoria da vigilância da Zika, pode-se afirmar que a Zika atingiu intensamente a população do Tocantins e produziu desfechos negativos da gestação preocupantes, como a Síndrome da Zika Congênita.

Palavras-chave: Zika, epidemia, microcefalia.

Abstract

Objective: To analyze the repercussions of the ZIKV emergency in Tocantins. **Methods:** It was carried out a cross-sectional study, including the residents of this state, 2015-2016, using data from Official Information Systems. **Results:** Incidence of Zika in 2015 and 2016 was 295.2/100,000 and 411.1/100,000 inhabitants, respectively. In 2016, 28.0% of the cases were confirmed (22.5% among pregnant). We observed higher risks of this disease among women and group of 20-39 years. The incidence of Zika-related microcephaly at gestation was 0.06/1000NV. The highest peak of notifications occurred in epidemiological weeks 7 to 11. Municipalities of central and northwestern regions had higher incidences. It was confirmed one case of Guillain Barré Syndrome. We observed incompleteness in several data sources. **Conclusions:** Despite of the need to improve the surveillance of Zika, it can be stated that this arboviruse strongly affected the population of Tocantins and produced negative outcomes such as Congenital Zika Syndrome.

Keywords: Zika, epidemic, microcephaly.

Introdução

A introdução da Zika no mundo ocidental representou um dos mais desafiadores problemas de saúde pública. Esta arbovirose é causada pelo vírus Zika (ZIKV) que, tal como ocorre com os vírus da dengue e da chikungunya, é transmitido ao homem por um mosquito do gênero *Aedes*.

Até início dos anos 2000, registros de casos e surtos esporádicos da Zika limitavam-se aos continentes africano e asiático^{4,5}. Porém, em 2007 e 2013, surtos desta virose foram registrados, respectivamente, nas ilhas Yap/Oceania⁴ e na Polinésia Francesa⁶. Nas Américas, foram identificados casos autóctones, em 2014, na Ilha de Páscoa¹ e, em 2015 e 2016, ocorreu uma epidemia de grande magnitude no Brasil que, a seguir, disseminou-se para outros países desse continente^{7,8}.

Ao final de 2015, estimou-se a ocorrência desta arbovirose em cerca 1.300.000 casos, em todo Brasil⁹ e, em 2016, foram registrados 215.319 casos prováveis (casos notificados, exceto os descartados) correspondentes à taxa de incidência de 105,3 casos/100 mil habitantes, distribuídos em 2.306 municípios. Neste ano, foram confirmados 130.701 (60,7%) casos¹¹.

Além da grande intensidade dessa epidemia, a grave situação epidemiológica da Zika no Brasil, tornou-se ainda mais evidente com o surgimento da epidemia de microcefalia e outras manifestações neurológicas decorrentes da transmissão vertical do ZIKV, fato que levou o Ministério da Saúde a considerar, em novembro de 2015, situação de Emergência em Saúde Pública Nacional e a Organização Mundial de Saúde/OMS declarar, em 1 de fevereiro de 2016, Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional².

Além da microcefalia, outras complicações foram identificadas, como decorrentes da infecção pelo ZIKV, em produtos da gestação tais como calcificações

intracranianas, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, lisencefalia com hidrocefalia por vezes acompanhada por alterações oculares, complicações respiratórias, perda auditiva neurossensorial, artrogripose, pé torto, disfagia, aborto espontâneo e óbito fetal, entre outras. Isto foi decisivo para que esses desfechos passassem a ser considerados como Síndrome Congênita de Zika (SCZ)^{15,22,23}.

É importante salientar que, em 2015, o Brasil adotava como critério para definição de caso suspeito de microcefalia o RN a termo, com perímetro cefálico igual ou menor que 33 cm (no início dos registros de casos entre 8 a 12 de novembro de 2015). Posterior a essa data, de 13 de dezembro de 2015 a 12 de março de 2016) vigorou como ponto de corte para definição de casos, o valor de 32cm de perímetro cefálico para ambos os sexos. A partir de 13 de março de 2016, o Ministério da Saúde passou a adotar as recomendações da OMS, definindo microcefalia quando o perímetro cefálico media -2 desvios-padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo¹⁸.

Entre adultos com Zika, foram registrados casos de iridociclite hipertensiva^{12,13}, Síndrome de Guillain Barré (SGB) e mielite transversa^{12,14}, sinais que também evidenciavam o neurotropismo do ZIKV¹⁵, ou seja, a predileção deste agente por células nervosas³⁰.

Até o final de 2015, o Brasil registrou 3.174 casos e 38 óbitos suspeitos de microcefalia relacionada à infecção por ZIKA⁹. No ano seguinte, 10.867 casos já tinham sido notificados entre recém-nascido, criança com mais de 28 dias de vida, natimorto, abortamento e feto, dos quais 7.684 (70,7%) foram investigados e classificados como confirmados (2.366), prováveis (49), descartados (5.269). Permaneceram em investigação 3.183 (29,3%) casos e entre os confirmados, 200 foram óbitos¹⁰, representando uma letalidade de 8,45%.

Em um estudo retrospectivo realizado na Polinésia Francesa após um surto de ZIKV ocorrido em 2013, encontrou-se que 2,3 a cada 1000 pacientes atendidos nos serviços de saúde apresentaram complicações neurológicas e 1,3/1000 tinham SGB⁶. A incidência desta síndrome aumentou em 20 vezes após o surto¹⁴. No Brasil, estima-se que a incidência de SGB tenha aumentado cerca de 5 vezes, desde 2015, quando ocorreu a introdução da Zika²⁶. Na Bahia, estado mais afetado durante o surto epidêmico, a incidência de SGB e outras manifestações neurológicas foi de 4,4/100 mil habitantes¹⁷.

Até o momento da finalização deste estudo, não foram encontradas publicações científicas ou mesmo Boletins Epidemiológicos/Relatórios técnicos que tenham descrito de forma sistematizada a ocorrência da Zika na população do Tocantins. Considerando os graves efeitos que esta virose pode produzir na saúde da população e a relevância desta informação para gestores e profissionais de saúde planejarem e implementarem as medidas necessárias para controle dessa doença e minimizar suas complicações, este estudo teve como objetivo analisar as repercussões da infecção pelo ZIKV na saúde da população do estado do Tocantins.

Métodos

Realizou-se um estudo transversal sobre a ocorrência de Zika em residentes no Tocantins, no período de 2015 e 2016. Este estado fica situado na região Norte do país, tendo como capital a cidade de Palmas. Possui extensão territorial de 277.621,858km², 139 municípios, população estimada em 2016 de 1.532.902 habitantes. A maioria (92,8%) dos municípios possui até 20.000 habitantes e, destes, 54,3% têm menos de

5.000 habitantes. Seu crescimento demográfico é de 1,8% ao ano, portanto superior à média nacional. A economia está baseada no comércio, agricultura e pecuária³¹. A rede de assistência ambulatorial e hospitalar é insuficiente para atender as necessidades de saúde da população. O estado é o maior ofertante dos serviços de saúde e a sua descentralização para os municípios ainda se constitui um grande desafio.

Foram incluídos no estudo, todos os casos notificados e confirmados de Zika na população geral (identificando-se aqueles em gestantes através da informação do trimestre gestacional e os casos de Síndrome de Guillain Barré informados) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Sinan. Formulários do Sistema Único de Saúde/FormSUS, Unidades sentinela também foram consultados. Casos suspeitos e confirmados da Síndrome Congênita da Zika foram levantados do Registro de Eventos em Saúde Pública/RESP, referentes ao período de novembro de 2015 a dezembro de 2016. Dados do Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial do Laboratório Central-GAL do Lacen, foram empregados para verificar os resultados dos exames laboratoriais, enquanto as informações sobre nascimentos e óbitos foram levantadas, respectivamente, do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos/Sinasc e Sistema de Informação sobre Mortalidade/SIM. Não foram incluídos dados do Siram (Sistema de Registro de Atendimento às Crianças com Microcefalia), pois o mesmo ainda está em fase de implantação no Estado.

Cada caso registrado nas respectivas fontes de dados foi comparado, individualmente, visando identificar duplicidades, omissões e corrigir possíveis erros ou inconsistências. Como os dados do RESP foram coletados em 22/02/2017, e revisados e atualizados em 22/08/2017 as atualizações posteriores não estão contempladas. Dois casos de microcefalia/alterações do Sistema Nervoso Central/SNC que estavam

registrados no RESP como “fetos”, foram considerados neste estudo como nascidos-vivos, visto que constava a informação também no Sinasc e SIM.

De acordo com registros da Vigilância Epidemiológica do Tocantins, tanto o critério clínico epidemiológico quanto o laboratorial foi considerado para a confirmação de casos de Zika. Para os casos de SCZ e SGB foram considerados confirmados apenas aqueles que foram positivos no exame laboratorial (enzimainumoensaio- sorologia ou biologia molecular). Havia o registro de realização ultrassonografia/USG transfontanela e tomografia computadorizada/TC para 02 (dois dos 03 (três) casos notificados de microcefalia/alterações do SNC. Foi considerado caso provável, o quantitativo de casos notificados, exceto os já descartados.

Sexo, faixa etária, município de residência, caso em gestante foram as variáveis utilizadas. Além disso, os produtos da gestação foram categorizados como aborto, natimorto, recém-nascido e/ou criança com idade igual e superior 28 dias de vida com microcefalia e/ou outra malformação. Os dados distribuídos segundo categorias das respectivas variáveis foram analisados a partir de suas frequências absolutas e/ou relativas (percentuais e/ou taxa de incidência/100.000 habitantes e/ou/1000 Nascidos Vivos /NV) e foram calculados para o Estado do Tocantins e Palmas. O número de casos prováveis de Zika, dos anos de 2015 e 2016, referentes a população total e gestantes foi representado em uma curva temporal, por semana epidemiológica de notificação. As taxas de incidência de notificação de Zika, por município de residência, foram agregadas em quartis e sua distribuição espacial foi representada graficamente no mapa do estado do Tocantins. Calculou-se os percentuais e taxas de incidência de recém-nascidos cujas mães apresentaram Zika durante a gestação (casos confirmados). O processamento e a análise dos dados foram realizados nos softwares Microsoft Excel^R versão 2010 e OpenRecLink versão 3.0.

O Projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (CEP/ISC), Processo número 1.929.507/2017 (em anexo) e pela Superintendência de Gestão Profissional e Educação na Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins, nos termos da Portaria 796/2014.

Resultados

No Tocantins, foram notificados 4472 (295,2/100.000 hab.) e 6303 (411,1/100.000 hab.) casos novos de Zika, respectivamente, de julho a dezembro de 2015 e em 2016. Destes, foram confirmados 1,3% (60) relativos a 2015 e 28,0% (1765) a 2016, sendo a incidência de casos confirmados de 4,0/100.000 e 115,1/100.000 habitantes, em cada ano. Entre as gestantes, em 2015 e 2016, foram confirmados 14,7% dos 149 e 22,5% dos 662 casos notificados, de modo que a incidência de casos confirmados neste grupo populacional foi de 0,9/1000 e 7,5/1000 NV, respectivamente. Permaneceram como inconclusivos 97,3% dos casos notificados em 2015 na população geral e 7,4% daqueles de 2016; entre as gestantes, esta proporção foi, respectivamente, de 26,2% e 30,2% dos casos notificados (Tabela 1).

Verifica-se também na tabela 1 que, em Palmas, foram notificados 2816 (em 2015) e 2740 (em 2016) casos suspeitos de Zika na população geral (incidência de 1032,5/100.000 e de 979/100.000/habitantes). Destes, foram confirmados 0,7% (7,3/100.000) e 35,5% (347,7/100.000), respectivamente, em 2015 e 2016. Permaneceram inconclusivos 98,6% (em 2015) e 0,9% (em 2016). Do total de casos notificados em gestantes, em cada um desses anos, foram confirmados 18,1%

(2,3/1000NV) e 29,0% (15,8/1000NV) e 48,4% e 29% mantiveram-se como inconclusivos.

Conforme mostra a figura 1, a maior concentração de casos prováveis ocorreu entre a SE 07 a 11 de 2016, sendo o maior pico registrado na SE 8, com 367 casos prováveis no Tocantins; destes, 253 (68,9%) ocorreram em Palmas. A partir da SE 12, o número de notificações passou a declinar, e na semana 51 foram notificados 6 casos no estado.

Em 2015, os municípios situados nas regiões central e noroeste do Tocantins apresentaram as incidências mais elevadas de casos notificados desta virose, destacando-se Colinas (1995/100.000), Palmas (1032,5/100.000) e Paraíso (894,5/100.000). Em 2016, foram os municípios situados nas regiões norte, nordeste e também na região central do Estado que exibiram o maior risco de ocorrência de novos casos de Zika, estando entre eles, Guaraí, Miracema do Tocantins, Pugmil e Silvanópolis, com incidências que variaram entre 1022,4/100.000 e 2035,9/100.000 habitantes. Em Palmas, a incidência de casos notificados neste ano foi de 1004,7/100.000 habitantes. (Figura 2)

No que se refere às características demográficas dos indivíduos acometidos pela Zika, em 2016 (Tabela 2), no Tocantins, a incidência de casos notificados foi mais elevada no sexo feminino (205, 7/100.000hab) e na faixa etária de 20-39 anos (201,8/100.000hab). Também em Palmas, a incidência de casos notificados no sexo feminino foi maior (490,7/100000hab) que no masculino (220, 0/100.000hab). A faixa etária de 20-39 foi a de maior incidência, cujo valor foi de 446, 9/100.000hab para ambos os sexos. Os menores de cinco e os maiores de 60 anos apresentaram os mais baixos valores para este indicador.

No Tocantins, entre os 171 casos confirmados de Zika na gestação em 2015/2016 (acumulados), 35 (20,4%) resultaram em desfechos negativos. Destes, 11 (31,4%) eram de residentes de Palmas onde foram confirmados 89 casos em gestantes nesse período. Na Tabela 3, verifica-se que entre os desfechos negativos de Zika (casos confirmados) na gestação, em Tocantins, a incidência de parto prematuro foi de 0,16/1000, baixo peso ao nascer foi 0,14/1000, prematuridade e baixo peso ao nascer foi 0,18/1000, aborto 0,16/1000 e 0,06/1000NV com microcefalia/alterações do SNC ou de outro sistema/órgão. Em Palmas, não houve casos de microcefalia registrados nesse período, e a incidência de outros efeitos adversos relacionados à zika na gestação foi de 0,2/1000 para parto prematuro, 0,3/1000 baixo peso ao nascer, 0,5/1000 prematuridade e baixo peso ao nascer e 0,1/1000NV em aborto.

No ano de 2015, não foram notificados casos de microcefalia e/ou alterações do SNC ou alterações de outros órgãos ou sistemas, relacionados ao ZIKV no Tocantins. Os quatro (04) casos de nascidos vivos com essa mal formação notificados, em 2016, neste Estado foram confirmados pelo método Enzimaimunoensaio (sorologia reagente para ZIKV) ou biologia molecular (PCR-RT). O primeiro deles era uma criança do sexo feminino, prematura, pequena para idade gestacional, nascida com 1820gr, perímetro cefálico (PC) de 28 cm, confirmado diagnóstico de microcefalia por Zika e hidrocefalia, sem registro de exame de imagem; faleceu com 14 dias de vida. O segundo caso foi um recém-nascido do sexo masculino, nascido a termo, com peso de 2970gr, PC de 31 cm e apresentava malformação aparente em membros superiores (mãos em relação interna fixa, com dedos sobrepostos). Recebeu a confirmação diagnóstica de microcefalia por Zika, realizou ultrassonografia/USTaG transfontanela e tomografia computadorizada/TC com alteração sugestiva de infecção congênita, sem repercussão neuropsicomotora. O terceiro caso também era do sexo masculino, nascido a termo, PC

de 30 cm, pesando 2870gr. Apresentava microcefalia e dilatação ventricular, presença de ventriculomegalia bilateral, disgenesia de corpo caloso e microcalcificações difusas no parênquima cerebral e também realizou exames de imagem, (USG transfontanela e TC de crânio) quando foram detectadas tais alterações. O quarto caso, um recém-nascido pré-termo de 35 semanas, sexo masculino, nasceu com 2015 gr, sem informação de perímetro cefálico registrado no sistema. Detectado microcefalia com calcificações cerebrais, polidramnio acentuada, restrição de crescimento intrauterino e estenose de esôfago, porém foi a óbito cerca de 50 minutos após o nascimento.

Entre os casos registrados no RESP, encontra-se um RN do sexo feminino, nascido a termo, com PC de 30 cm, pesando 2330gr, porém sem o registro de confirmação laboratorial para zika (sem informação no GAL). Esse caso foi classificado como descartado para microcefalia, pois no momento de sua avaliação após 01 (um) mês de vida apresentava PC de 35 cm e exames de imagem sem alteração, embora apresentasse choro neurológico, dificuldade de sucção e tônus muscular diminuído.

Um caso de Síndrome de Guillain Barré foi confirmado entre os 1765 casos positivos na população geral, em 2016. Tratava-se de indivíduo do sexo masculino, 30 anos, residente em Aliança/TO, que inicialmente apresentou artralguas, dor retro orbitaria e febre. Cinco dias após o início da doença, passou a apresentar dormência no corpo, dislalia, fraqueza muscular em membros inferiores de caráter ascendente. O exame laboratorial foi positivo para Zika, teve diagnóstico confirmado como SGB e evoluiu para cura.

Foram registrados no RESP (fonte de dados empregada para o levantamento dos efeitos adversos da Zika) 224 casos suspeitos de efeitos negativos da Zika na gravidez no Tocantins (73 de 2015 e 151 de 2016), entre abortos, fetos, natimortos, crianças com <28 dias de vida e com \geq 28 dias de vida com suspeita de microcefalia e/ou alterações

do SNC. Desse total, 23 (8,9%) foram confirmados com alterações neurológicas, porém somente 11 casos com exame laboratorial confirmatório para zika (por exames de sorologia ou PCR-RT), os demais foram por outras causas. 127 casos descartados (56,6%) e 74 (33%) permanecem em investigação. Do total de casos registrados no RESP, que tiveram análise laboratorial registrada no GAL, 68 (30%) foram negativos e 132 (58,9%) não tinham exame laboratorial.

De modo geral, no RESP vários dados não estavam registrados e/ou eram incompletos. Em mais de 80% dos fetos e RN com suspeita de microcefalia e/ou alteração do SNC, haviam campos ignorados ou sem informações sobre o resultado do exame laboratorial para Zika, perímetro cefálico e casos em investigação ou já descartados apresentando exames positivos ou reagentes confirmando a infecção pelo vírus zika. Entre os casos registrados em Palmas, 44%(14) foram descartados e 50%(16) ainda permanecem em investigação. A capital apresentou 1 caso confirmado de aborto por infecção pelo ZIKA.

Discussão

Em 2015/2016, a Zika atingiu o estado do Tocantins com muita intensidade. A incidência de casos prováveis em 2016 foi de 145,8/100.000, a maior entre os estados da região Norte, e a 6ª mais elevada do Brasil, onde a incidência média no mesmo ano foi de 105,3/100.000¹⁶. Sua capital, Palmas, apresentou no mesmo ano, incidência de 357/100.000, comparável aos apresentados por municípios do Mato Grosso, estado com o maior número de casos registrados no mesmo ano ¹⁶. É possível que este indicador esteja subestimado, pois os exames laboratoriais para confirmação dos casos foram prioritariamente realizados em gestantes e seus recém-nascidos.

A ampla disseminação do vetor *Aedes*, e sua grande competência como transmissor do ZIKV, juntamente com a fragilidade imunológica da população a esse novo vírus²⁷, podem ter contribuído para as elevadas taxas de incidência registradas no estado. Entretanto, informações sobre os níveis de infestação pelo *Aedes* (Índice de Infestação Predial) não foram disponibilizados. Sabe-se que as condições ambientais e climáticas com alta umidade, pluviometria e temperaturas elevadas, entre 32° a 35° C, favorecem a multiplicação dos vetores em especial nos meses chuvosos e a ocorrência de casos é mais frequente entre os meses de janeiro a abril^{27,29}. Assim como para as demais arboviroses, a Zika também se mostrou sazonal nesse estado, com maior frequência de notificações nos meses fevereiro e março de 2016.

As maiores incidências registradas, em 2015, em Palmas, Colinas e Paraíso podem ser explicadas pelo fato de, neste ano, os casos terem sido notificados apenas em unidades sentinelas, localizadas em municípios previamente determinados pela vigilância do Estado, tendo sido aqueles referidos, alguns desses municípios. Esse fato também pode explicar o alto número de casos inconclusivos nesse ano, pois os mesmos ainda não eram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

O maior risco de ocorrência de Zika no sexo feminino e na faixa etária de 20-39 anos é consistente com a literatura²⁰ e também com a incidência nacional¹⁹. Alguns autores sugerem que, por permanecerem mais tempo em casa, as mulheres apresentam maior exposição ao vetor, o *Aedes aegypti*, que possui hábitos intra e peridomiciliares²⁰. O fato das mulheres visitarem com maior frequência os serviços de saúde que os homens, tornando a infecção sintomática mais facilmente detectada, pode também ser uma das explicações plausíveis²¹. Como existem alguns estudos que evidenciaram que o ZIKV foi detectado no líquido seminal por 3 a 6 meses após início da infecção^{25,29}, outra hipótese que tem sido aventada refere-se à possibilidade de transmissão sexual,

admitindo-se que os homens apresentariam a infecção assintomática mais frequentemente que as mulheres e, desse modo, poderiam transmitir o agente infeccioso para suas parceiras sexuais.

Conforme referido anteriormente, a Síndrome de Zika Congênita vem se apresentando com amplo espectro clínico^{18,22}. Prematuridade e/ou baixo peso, retardo de crescimento intrauterino, incluindo óbitos fetais também estão entre os efeitos adversos da infecção pelo ZIKV durante a gestação^{24, 27}. Foram justamente casos com estas manifestações que foram identificados no Tocantins, além dos 4 casos com microcefalia/alteração do SNC, tendo dois deles falecido no período neonatal. Aparentemente, o neurotropismo desse vírus, aliada a sua capacidade para atravessar a barreira placentária, são fatores fortemente descritos para desencadear o processo inflamatório em vários órgãos e tecidos fetais, apresentando, dessa maneira, uma grande ação neurodegenerativa³⁰.

No que diz respeito ao caso de Síndrome de Guillain Barré que ocorreu no Tocantins, em decorrência da infecção pelo ZIKV, embora não se trate de um evento raro¹⁷, durante o surto de Zika, em 2015, na Polinésia Francesa, casos desta síndrome também foram identificados e, no Brasil, sua incidência aumentou claramente após o surto de 2015²⁶. De acordo com Oehler et al. (2014) os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SGB relacionados com a Zika são desconhecidos, podendo ter origem imunológica ou ser resultado de uma evolução genética do vírus para um genótipo mais patogênico¹⁴.

Salienta-se aqui a necessidade de cautela, quando da interpretação dos resultados do presente estudo. Devem ser considerados problemas como a semelhança dos quadros clínicos da Zika, dengue e da febre de chikungunya, fato que no início da epidemia levava à subnotificação da primeira que até então era desconhecida no Brasil;

inexistência de testes laboratoriais confiáveis, simples e baratos para o seu diagnóstico que também contribuem para que não seja conhecida a real incidência. Aliado a isto, sabe-se que a Zika só passou a ser considerada de notificação compulsória em fevereiro de 2016, podendo ser este um dos responsáveis pela grande proporção (97%) de casos inconclusivos encontrada, em 2015, neste estudo. Por outro lado, é possível que a incidência desta virose esteja sendo subestimada pois, segundo Duffy et al, 2009 durante o surto de Zika na ilha Yap, somente 18% das infecções foram sintomáticas³. Todavia, não é improvável que esta frequência varie entre diferentes populações.

Ressalta-se ainda, a fragilidade no diagnóstico laboratorial, pois os exames são realizados apenas na capital (Palmas), os demais municípios necessitam encaminhar as amostras para este município, o que pode resultar em transtornos como atrasos e/ou perda da qualidade das amostras, tornando-as inadequadas para análise. O grande número de casos que não puderam ser concluídos/confirmados por falta de coleta de material para análise laboratorial, e mesmo a restrição de coleta apenas para gestantes e recém-nascidos, além das inconsistências dos casos registrados, entre os sistemas de informação, que também podem impossibilitar a realização de uma análise da situação a partir de valores mais próximos do real. Outros problemas observados durante o levantamento dos dados para a realização deste estudo referem-se ao registro de gestantes com suspeita da doença que estavam notificadas apenas no RESP, mas não no Sinan, e o não preenchimento de diversos campos do formulário do RESP.

A despeito destas limitações, é possível afirmar que a presente investigação apresentou um panorama razoável das repercussões da infecção pelo ZIKV na população do Tocantins e, particularmente, dos danos que este vírus produziu nos produtos da gestação de algumas mulheres por ele infectadas. Ademais, como

importante subproduto, foram evidenciados alguns dos principais problemas apresentados pelo sistema de informação para a vigilância da Zika.

Um grande preocupação que não pode deixar de ser aqui assinalada, refere-se ao acompanhamento (a longo prazo) dos bebês notificados, visto que muitos dos quais foram descartados na avaliação inicial para microcefalia, impossibilitados de confirmação diagnóstica para Zika, por diversos motivos. Não é improvável que algumas dessas crianças possam apresentar, no futuro, alterações ou dificuldades em seu desenvolvimento, necessitando de acompanhamento, visto que manifestações clínicas adicionais de doença neurológica podem ser identificadas em bebês que anteriormente não foram encontrados com anormalidades²⁸.

Espera-se que os resultados do presente estudo possam contribuir para fundamentar o planejamento de ações voltadas para o aperfeiçoamento da organização e estrutura dos serviços de saúde do Tocantins, de modo a adequá-los para oferecer a assistência necessária aos pacientes acometidos, estimular os profissionais de saúde deste Estado a elaborar protocolos com orientações que possam proporcionar melhor qualidade de vida para as crianças afetadas pela SCZ, minimizar os efeitos do atraso no desenvolvimento neuropsíquico e motor das crianças que apresentam alterações neurológicas e, adicionalmente servir como alerta para a necessidade de buscar o aprimoramento de seus sistemas de informação para a Vigilância Epidemiológica.

Referências Bibliográficas

1. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol.* 2016;161(3):665–8.
2. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2017 Apr 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>
3. Duffy, M.R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island- Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.*, v.360 n.24, 2009. p.2536–2543.
4. Hayes, E.B. Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, v.15 n.9, 2009. p.1347–1350.
5. Iosifidis, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med. Mal. Infect.*, v.44 n.7, 2014. p.302–307
6. Mallet, H.P.; Vial, A.L.; Musso, D. Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie Française, 2013–2014. *Bull. Inf. Sanit. Epidemiol. Stat.*, n.13, 2015. p.1–5.
7. Musso, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.*, out., 2015. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.151125>>. Acesso em 23/ 04/ 2016.
8. Teixeira, M.G. et al. The epidemic of Zika virus–related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. *Am J Public Saúde*, v.106 n.4, abr., 2016. p.601-605.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Informe Epidemiológico n 07 – Semana Epidemiológica 52/2015 (27/12/2015 a 02/01/2016). Monitoramento dos casos de Microcefalias no Brasil.
10. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Informe Epidemiológico n 57 - Semana Epidemiológica (SE) 52/2016 (25 a 31/12/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. 2016;2016:3.

11. Ministério da Saúde - Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde Volume 48 N° 3 - 2017 ISSN 2358-9450.
12. Beckham, J. et al. Zika virus as an emerging global pathogen neurological complications of zika vírus. *JAMA Neurol.*, mai., 2016. Disponível em <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2521477#ArticleInformation>>. Acesso em 30/ 05/ 2016.
13. Fontes, B.M. Zika vírus relacionados com iridociclite hipertensos. *Arq. Bras. Oftalmol.*, v.79, n.1, 2016. p.63-63. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492016000100020&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 30/ 05/ 2016.
14. Oehler, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome- case report. *Euro Surveill*, v.19 n.9, French Polynesia: dez., 2014
15. Rasmussen, S.A. Zika virus and birth defects- reviewing the evidence for causality. *The New England Journal of Medicine*, abr., 2016. Disponível em <<http://www.nejm.org>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.
16. Ministério da Saúde - Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016 Volume 47 N° 37 - 2017 ISSN 2358-9450.
17. Malta, J. M. A. S. et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Mar 2017, vol.26, no.1, p.9-18. ISSN 2237-9622.
18. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
19. Ministério da Saúde - Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Zika Vírus: perfil epidemiológico em mulheres. Ministério da Saúde Volume 47 N° 37 - 2017 ISSN 2358-9450
20. Coelho, F. C. et al. Higher incidence of Zika in adult women than adult men in Rio de Janeiro suggests a significant contribution of sexual transmission from men to women. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 51, 128–132 - 2016 Disponível em : [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31150-X/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31150-X/fulltext). Acess in 12 de maio de 2017.

21. D'ortenzio, E. et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2; 374 (22): 2195-8. Doi: 10.1056 / NEJMc1604449. Epub 2016 Abr 13. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1604449>. Acesso in: 15 de maio de 2017.
22. Melo, A.S.D.O. et al. Congenital zika virus infection beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol.* out., 2016. Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2557231> .Acesso em 30/10/2016
23. Van der Linden, V.. et al. Síndrome congênita zika com artrogripose: estudo de série de casos retrospectiva. *B.M.J.*, n. 354, 2016.
24. Araújo, T.V.B. et al. Associação entre a infecção pelo vírus zika e microcefalia no Brasil. *The Lancet*, jan./mai., 2016. Disponível em <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8)>. Acesso em 05/ 05/ 2016.
25. Musso, D Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potencial de transmissão sexual do vírus Zika. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 359-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313657>. Acesso em 20 de agosto de 2016.
26. Araujo LM, Ferreira MLB, Nascimento OJM. Síndrome de Guillain-Barré associada ao surto de infecção por vírus Zika no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 mar;74(3):253-5. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v74n3/0004-282X-anp-74-03-0253.pdf>. Acesso em 30 de março de 2017.
27. Possas, Cristina et al. Zika puzzle in Brazil: peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A Review . **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** , Rio de Janeiro, v. 112, n. 5, p. 319-327, maio de 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000500319&lng=pt_BR&nrm=iso>. Acesso em 02 de junho de 2017. Epub Apr 06, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160510>.
28. Brasil, P, Pereira Jr JP, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - *N Engl J Med.* 2016 15 de dezembro; 375 (24): 2321-2334. Epub 2016 4 de março
29. Baud, D. , Gubler D.J., SchaubVB., Lanteri M. C. , Musso D. An update on Zika virus infection. *The Lancet*, 21 de junho de 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31450-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31450-2). Disponível em : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31450-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31450-2/fulltext). Acesso 27 de junho de 2017.

30. Noronha, Lucia de et al. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, May 2016, vol.111, no.5, p.287-293. ISSN 0074-0276.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE- Censo demográfico, 2010-Tocantins. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Apesar do estado do Tocantins ainda registrar poucos casos de complicações relacionadas à Zika, é necessário aprimorar seus sistemas de informação para identificação dos casos ainda não reconhecidos, e assim possibilitar o monitoramento, as avaliações para encerramento dos casos já registrados e, a médio e longo prazo, poder realizar o acompanhamento dos casos já confirmados.

Recomendamos, a implantação e a efetivação do Siram – Sistema de Registro de Acompanhamento às Crianças com Microcefalia. A vigilância laboratorial precisa ser mais abrangente e permitir acesso adequado e oportuno em especial aos municípios menores. É preciso investir em treinamento de recursos humanos, tanto para a vigilância específica de manifestação neurológica relacionada a esta arbovirose, quanto ao diagnóstico precoce e acompanhamento dos casos detectados e estimulação precoce.

Esperamos que este estudo possa fornecer informações úteis relativas às repercussões que esta emergência causaram no estado e que as fragilidades aqui apontadas possam ser consideradas quando da elaboração do planejamento e organização do serviço de saúde para torná-lo mais eficaz e eficiente a todos os que foram e ainda porventura possam ser atingidos por esta doença.

TABELAS

Tabela 1 - Zika: Casos notificados (número e taxa de incidência), confirmados (número, percentual e taxa de incidência) e inconclusivos (número e percentual) de acordo com o local de residência e ano de ocorrência. Estado do Tocantins e Palmas, 2015¹ e 2016.

Local Residência		Tocantins			Palmas		
Especificação	Ano	2015	2016	Acumulado	2015	2016	Acumulado
População geral							
Casos Notificados	Nº	4472	6303	10775	2816	2740	5556
	Incidência ²	295,2	411,1	353,5	1032,5	979,0	1005,5
Casos Confirmados ³	Nº	60	1765	1825	20	973	993
	% ⁴	1,3	28,0	16,9	0,7	35,5	17,8
	Incidência ²	4,0	115,1	59,9	7,3	347,7	178,7
Casos Inconclusivos	Nº	4351	470	4821	2778	26	2804
	% ⁴	97,3	7,4	44,7	98,6	0,9	50,4
Gestantes							
Casos Notificados	Nº	149	662	811	66	265	331
	Incidência ⁵	5,9	27,8	16,5	12,7	54,6	33,0
Casos Confirmados ³	Nº	22	149	171	12	77	89
	% ⁴	14,7	22,5	21,0	18,1	29,0	26,9
	Incidência ⁵	0,9	7,5	3,5	2,3	15,8	8,8
Casos Inconclusivos	Nº	39	200	239	32	77	109
	% ⁴	26,2	30,2	29,4	48,4	29,0	33,0

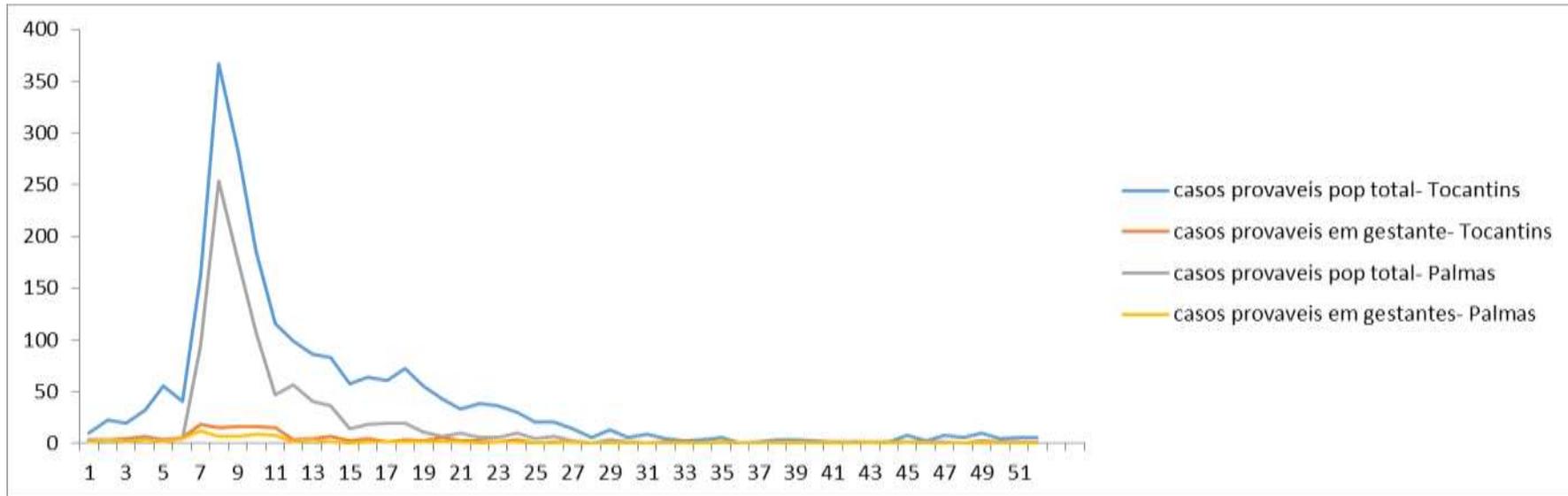
Fonte: Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), FormSUS (Formulários do Sistema Único de Saúde), RESP (Registro de Eventos em Saúde Pública), IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), Sinasc (Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos) - 2015 e 2016.

1- Casos notificados de julho a dezembro de 2015

2 - Incidência por 100.000 habitantes; 3 - Confirmados pelos critérios clínico-epidemiológico e/ou laboratorial (enzimaimunoensaio ou biologia molecular);

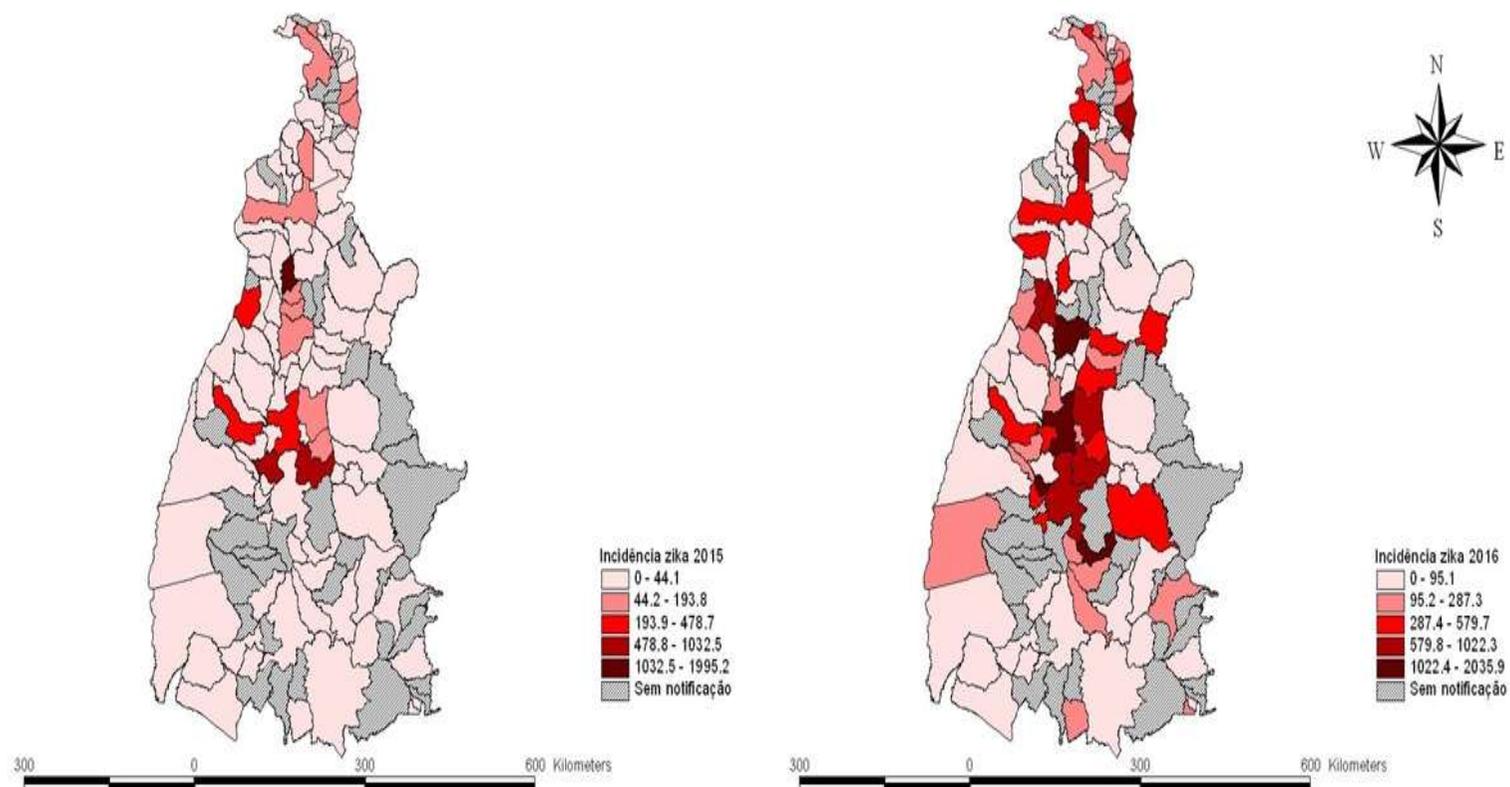
4 - Percentual em relação ao total de casos notificados nas respectivas populações; 5- Incidência por 1000 Nascidos Vivos.

Figura 1 - Número de casos prováveis de Zika na população total e em gestantes, por semana epidemiológica. Tocantins e Palmas- 2016.



Fonte:Sinan,2016

Figura 2 - Distribuição espacial da taxa de incidência de Zika (por 100.000 hab.) segundo município de residência. Tocantins, julho de 2015 a dezembro de 2016.



Fonte: Sinan net, 2016; FormSUS 2015; IBGE, 2015-2016.

Tabela 2 – Número de casos prováveis¹ e coeficiente de incidência² de Zika de acordo com a faixa etária e sexo. Tocantins e Palmas, 2016.

Sexo	Tocantins						Palmas					
	Masculino		Feminino		Total		Masculino		Feminino		Total	
	Nº	Incidência	Nº	Incidência	Nº	Incidência	Nº	Incidência	Nº	Incidência	Nº	Incidência
0-4	73	107,8	84	129,3	157	118,3	37	292,4	37	308,8	74	300,4
5-9	47	65,1	68	96,6	115	80,7	20	161,3	33	263,2	53	212,5
10-19	122	82,8	235	161,6	357	121,9	45	175,1	106	394,3	151	287,2
20-39	281	104,8	784	301,9	1065	201,8	137	246,0	369	641,4	506	446,9
40-59	128	81,8	316	211,7	444	145,3	55	215,8	126	481,9	181	350,5
60 e +	31	46,8	66	101,3	97	73,8	10	159,3	24	365,4	34	264,6
Total	682	87,7	1553	205,7	2235	145,8	304	220,0	695	490,7	999	357,0

Fonte: Sinan, 2016; IBGE, 2016.

1 – Casos prováveis = casos notificados excluídos os descartados.

2 – Incidência por 100.000 habitantes.

Tabela 3 – Número, percentual e taxa de incidência (/1000NV) de desfechos adversos da infecção pelo vírus ZIKA¹ na gestação. Tocantins e Palmas, 2015-2016².

Desfechos)	Tocantins			Palmas		
	Nº	%	Incid.	Nº	%	Incid.
Prematuridade	8	22,8	0,16	2	18,2	0,2
Baixo peso ao nascer ³	7	20,0	0,14	3	27,3	0,3
Prematuridade e baixo peso	9	25,7	0,18	5	45,4	0,5
Aborto	8	22,8	0,16	1	9,0	0,1
Microcefalia/Alteração SNC	4	11,4	0,08	-	-	-
Total	35	100,0	0,7	11	100,0	1,1

Fonte: Sinan, Sinasc e RESP, 2015 e 2016.

1- Referem-se a produtos da gravidez de 171 mulheres residentes em Tocantins e 89 em Palmas cuja infecção por Zika foi confirmada pelos critérios clínico-epidemiológico e/ou laboratorial (enzimainumensaio ou biologia molecular); 2 – A partir de outubro de 2015; 3 – Peso ao nascer < 2500gr;

Notas: a) 2 (duas) gestantes que tiveram aborto e 3 (três) gestantes que tiveram nascidos vivos com microcefalia/alterações de SNC foram notificadas apenas no RESP, ou seja, não constam no Sinan. b) Número total de nascidos vivos no Tocantins 2015/2016: 48.902 e Palmas: 10.052



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA NA GRAVIDEZ E EFEITOS ADVERSOS PARA O CONCEITO.

Pesquisador: MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64475417.6.0000.5030

Instituição Proponente: Instituto de Saúde Coletiva / UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.929.507

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação de Mestrado Profissional, cujo tema abordado é de grande relevância para a saúde Pública. A orientadora bem como a aluna apresentam currículo compatível ao desenvolvimento do projeto.

Objetivo da Pesquisa:

GERAL: Analisar os efeitos adversos do ZIKV sobre fetos e recém-nascidos de mães que foram infectadas por este agente durante a gestação, em Tocantins, 2015 e 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Estimar a incidência de casos notificados de zika na população total e em gestantes residentes em Tocantins, em 2015 e 2016.

Estimar a prevalência de efeitos adversos da transmissão do ZIKV em fetos e recém-nascidos de mães que apresentaram esta doença durante a gestação;

Descrever os tipos de desfechos da gestação de mães que apresentaram zika no curso da gravidez;

Descrever as manifestações clínicas das malformações congênitas relacionadas ao vírus zika.

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

(71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora se compromete a desenvolver o projeto de forma que todos os possíveis riscos envolvendo os participantes sejam minimizados.

Aponta que as crianças com microcefalia por zika possivelmente possam se beneficiar coletivamente, na medida em que os resultados deste estudo venham a ser utilizados para subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas para minimizar os problemas identificados e melhorar a sua qualidade de vida. Os resultados obtidos deverão ser apresentados à Vigilância Epidemiológica/Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins, divulgados em Congressos e submetidos para publicação em periódico sob a forma de artigo científico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal cuja população será constituída pelos indivíduos residentes no Tocantins, particularmente por gestantes e seus conceptos, no período de 2015 e 2016.

Os dados necessários para a realização deste estudo serão obtidos nos Sistemas de Informação oficiais e do Banco de Dados da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do estado do Tocantins de 2015 e 2016.

Serão calculados os seguintes indicadores para o Estado do Tocantins e Palmas, sua capital, nos anos de 2015 e 2016:

- a) Taxa de Incidência de casos notificados de Zika na população total;
- b) Taxa de Incidência de casos suspeitos de Zika em gestantes;
- c) Taxa de incidência de casos confirmados de Zika em gestantes;
- c) Prevalência de efeitos adversos da transmissão do ZIKV em fetos e recém nascidos de mães que foram infectadas pelo ZIKV durante a gestação
- d) Proporção de cada tipo de desfecho da infecção por Zika na gravidez (aborto; natimorto; NV com microcefalia; NV com microcefalia e outras malformações; NV sem microcefalia, mas com outras malformações; NV com baixo peso ao nascer, mas sem malformações, NV com prematuridade sem malformações).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora declara que este estudo será desenvolvido a partir de dados secundários e, como tal, dispensa a utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todavia, como a base de dados é procedente dos serviços de saúde e contém informações que identificam os sujeitos da pesquisa, já foi solicitada autorização do gestor da instituição responsável pela sua guarda (Vigilância Epidemiológica/Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins), para acesso aos mesmos.

A pesquisadora informa ainda que os nomes dos participantes da pesquisa serão preservados, e

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

(71)3283-7419

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

serão empregados apenas para excluir as duplicidades porventura existentes e identificar o binômio mãe-filho.

A pesquisador se compromete a adotar todos os cuidados necessários para garantir o anonimato, sigilo, confidencialidade das informações a que tiver acesso e só utilizar tais informações para fins desta pesquisa. Foi apresentado anexo ao projeto a declaração de dispensa do TCLE, orçamento, declaração de uso de recursos próprios, cronograma adequado, termo de anuência da instituição envolvida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva – UFBA analisou, na sessão do dia 14-02-2017, o processo referente ao projeto de pesquisa em tela.

Não tendo apresentado pendências na época da sua primeira avaliação, atendeu de forma adequada e satisfatoriamente às exigências da Resolução nº 466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta e a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto, classificando-o como APROVADO.

Solicita-se a/o pesquisador/a o envio a este CEP de relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_847630.pdf	21/01/2017 14:03:43		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuencia.pdf	21/01/2017 14:01:56	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.pdf	21/01/2017 13:55:30	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n	CEP: 40.110-040
UF: BA	Município: SALVADOR
(71)3283-7419	Fax: (71)3283-7460
	E-mail: cepisc@ufba.br

Orçamento	ORCAMENTO.docx	21/01/2017 13:53:52	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito
Declaração do Patrocinador	declaracaofianciamento.pdf	21/01/2017 13:52:59	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	21/01/2017 13:50:36	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	21/01/2017 13:43:31	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	11/01/2017 11:31:50	MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 16 de Fevereiro de 2017

Assinado
Mônica de Oliveira Nunes (Coordenador)

Projeto



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva
Mestrado Profissional em Saúde Coletiva com Concentração em Epidemiologia em
Serviços de Saúde com ênfase em Vigilância em Saúde

MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES

**INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA NA GRAVIDEZ E EFEITOS
ADVERSOS PARA O CONCEITO**

**Salvador- BA
2016**

MEIRE DA SILVA PEREIRA RODRIGUES

**INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA NA GRAVIDEZ E EFEITOS
ADVERSOS PARA O CONCEPTO**

Projeto de dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), para Exame de Qualificação.

Orientadora: Prof.^a Maria da Conceição N. Costa

**Salvador- BA
2016**

RESUMO

A Zika representa, atualmente, um importante problema para a Saúde Pública mundial. Seu agente etiológico, o vírus ZIKA (ZIKV), circulava anteriormente na África e na Ásia onde produzia casos isolados ou pequenos surtos. Era uma doença autolimitada, embora pudesse cursar com um quadro neurológico grave, a Síndrome de Guillan Barré. A sua introdução no Brasil ocorreu em 2014 e, desde então, disseminou-se rapidamente para outros países das Américas. Em 2015, quando foi relacionada ao aumento de nascimentos de crianças com microcefalia no Brasil, passou a ser considerada Emergência de Saúde Pública Nacional e Internacional. Observou-se ainda que a infecção da gestante pelo ZIKV pode resultar em outras alterações no Sistema Nervoso Central, configurando a Síndrome de Zika Congênita (SZC). Enquanto, entre 2000 e 2010, a prevalência de microcefalia no Brasil variou entre 5,5 e 5,7/100.000 NV, nos últimos três meses de 2015, este valor aumentou para 99,7/100.000 NV, representando um aumento de quase 20 vezes. Em Tocantins, até a referida data, já haviam sido notificados 19 casos de microcefalia. Este estudo objetiva analisar os efeitos adversos do ZIKV sobre fetos e recém-nascidos de mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação, naquele estado. Para tal, será realizado um estudo transversal das gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV e de seus conceptos, residentes no Tocantins, de 2015 e 2016. As fontes de dados serão os Sistemas Oficiais de Informação (SINASC, SINAN, SIM, RESP, SIRAM, GAL). Serão analisadas a incidência de casos notificados de zika na população total e de casos confirmados em gestantes residentes no Tocantins no referido período e os tipos e prevalência de efeitos negativos da transmissão vertical do ZIKV em fetos e recém-nascidos. O Projeto deste estudo será submetido à aprovação do CEP/ISC.

Palavras-chave: Zika, Gestante, Microcefalia por Zika, Síndrome Congênita de Zika.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O ZIKV E A ZIKA.....	8
2.2 MICROCEFALIA ASSOCIADA À ZIKA	10
2.3 OUTRAS COMPLICAÇÕES PRODUZIDAS PELO ZIKV	12
2.4 PERSPECTIVAS DE CONTROLE	13
3 PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO.....	14
4 OBJETIVOS.....	15
4.1 OBJETIVO GERAL	15
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
5 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
6- DIAGRAMA DO MODELO TEÓRICO.....	18
7. METODOLOGIA.....	18
7.1 DESENHO DO ESTUDO	18
7.2 POPULAÇÃO, ÁREA E ANO DO ESTUDO	18
7.3 DEFINIÇÃO DE “CASO”	19
7.4 VARIÁVEIS /INDICADORES.....	22
7.5 FONTES DE DADOS	24
7.6 PROCEDIMENTOS PARA ANÁLISE DOS DADOS	25
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	26
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	27
10. ORÇAMENTO.....	27
11. VIABILIDADE DO ESTUDO.....	28
12. CRONOGRAMA.....	28
13.REFERÊNCIAS.....	29
ANEXOS.....	36

1. INTRODUÇÃO

A Zika constitui, atualmente, um dos mais desafiadores problemas de saúde pública em vários países do mundo. Até o início do século XXI, esta arbovirose estava restrita à África e à Ásia onde foram registrados casos esporádicos e pequenos surtos (IOOS et al, 2014; HAYES, 2009), porém em 2007 e 2013 foram detectados surtos desta doença na Oceania, respectivamente, nas ilhas Yap (DUFFY et al, 2009) e na Polinésia Francesa (MALLET et al, 2015).

O agente etiológico da zika, o vírus ZIKA (ZIKV), possivelmente atingiu o Brasil por ocasião do Campeonato de Canoagem no Rio de Janeiro, em 2013 (MUSSO, 2015) ou em meados de 2014 (junho) durante a Copa do Mundo (ZANLUCA et al, 2015) e, rapidamente se disseminou para outros países das Américas. Esta virose era considerada autolimitada, mas que poderia cursar com um quadro neurológico grave, a Síndrome de Guillain Barré (OEHLER et al, 2014). Entretanto, o aumento inusitado de casos de microcefalia congênita detectado no segundo semestre de 2015 (BRASIL, 2015; TEIXEIRA et al, 2016) em Recife-PE e, posteriormente, em outras cidades e países das Américas (OPAS, 2016) mostrou-se relacionado à infecção por este vírus durante a gestação, fato que levou esta virose a ser considerada Emergência de Saúde Pública Nacional (BRASIL, 2015) e Internacional (OMS, 2016).

A microcefalia é caracterizada pela medida do crânio ou circunferência crânio-occipital abaixo do percentil 3, ou 2 desvios padrão da média esperada para o sexo e idade gestacional (OPITZ e HOLT, 1990; ALEXANDRE et al, 2013); quando a medida está abaixo de 3 desvios padrão é considerada severa (ASHWAL et al, 2009). Microcefalia é uma condição crônica em que a redução no volume cerebral pode resultar em deficiência motora, comprometimento da fala, do desenvolvimento cerebral, retardo mental, e doenças oculares (STEPHEN et al, 2009). Pode ser classificada como primária, quando detectada ao nascimento ou secundária, quando o perímetro cefálico ao nascer está normal, porém ocorre alteração no seu

desenvolvimento após o nascimento. (OPITZ e HOLT, 1990; HAGEN et al, 2014; PANCHAUD et al, 2016).

Esta malformação pode ter causa genética ou ser produzida por exposições ambientais como radiações, drogas (destacando-se o consumo materno de bebidas alcoólicas, síndrome alcoólica fetal) ou infecções transplacentárias do Sistema Nervoso Central/SNC devido a sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simplex vírus (infecções STORCH), HIV e agora o ZIKV, além de fatores que interrompem o desenvolvimento cerebral normal, como por exemplo: hemorragia, isquemia, síndrome hipóxico-isquêmica, trauma crânio-encefálico e carência nutricional, como: desnutrição materna, insuficiência placentária, hipotireoidismo ou deficiência de folato na mãe (ECDC, 2015; STEPHEN et al, 2009; CAUCHEMEZ et al, 2016; NUNES et al, 2016).

A grande concentração geográfica de recém-natos com microcefalia, aliada à constatação da superposição da distribuição temporal e geográfica de ocorrência de epidemias de zika, permitiu que fosse levantada a hipótese de que o ZIKV poderia causar várias alterações no Sistema Nervoso Central (PAIXÃO et al, 2016; FAUCI et al, 2016; OLIVEIRA et al, 2015). O possível nexos de causalidade temporal e espacial da relação entre a infecção por ZIKV e esta epidemia de microcefalia foi apontado por algumas investigações (FRANK et al, 2016; TEIXEIRA et al, 2016; RASMUSSEM et al, 2016). Esta suspeita foi confirmada, pela primeira vez, no Brasil, em novembro de 2015, quando no Laboratório de Flavivirus do Instituto Oswaldo Cruz foram concluídas análises que detectaram a presença de material genético (RNA) do ZIKV em amostras do líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba, cujos fetos apresentavam microcefalia confirmada por ultrassonografia (BRASIL, 2016; BECKHAM et al, 2016). Recentemente, um estudo de caso-controle realizado no Brasil, revelou que os resultados de RT-PCR ou Zika IgM específicos do ZIKV foram positivos apenas em recém-nascidos com microcefalia e foram negativos no soro de todos os recém-nascidos no grupo de controle (ARAÚJO et al, 2016), reforçando dessa forma, relação de causalidade entre a infecção por esse vírus durante a gravidez e os casos de microcefalia.

Em estudo retrospectivo realizado na Polinésia Francesa, estimou-se que o risco de mães infectadas pelo ZIKV durante o primeiro trimestre da gravidez terem o filho com microcefalia era de cerca de 1% (CAUCHEMEZ et al, 2016). Vale salientar que investigações recentes têm mostrado que a infecção congênita pelo vírus Zika, vai além de microcefalia, podendo causar outros sintomas, tais como deficiência visual e auditiva, e sinais incomuns e sintomas diferentes de outras infecções congênitas, como artrogripose, mesmo quando a criança apresenta perímetro cefálico normal, sugerindo que o termo Síndrome de Zika Congênita (SZC) seria mais apropriado (LINDEN et al, 2016; RASMUSSEM et al, 2016). Esta Síndrome, com ou sem microcefalia tornou-se o efeito adverso mais preocupante das infecções causadas pelo ZIKV, e resulta da capacidade deste vírus, ao infectar gestantes, atravessar a barreira placentária e causar graves malformações congênitas no SNC do concepto, em especial, a microcefalia (NUNES, 2016).

Casos de microcefalia e de outras alterações do SNC associados ao ZIKV já foram registrados em 23 países, até 27 de outubro de 2016, estando a maior parte distribuída nas Américas. Foram notificados casos nos Estados Unidos (28 casos), Guatemala (15 casos), Colômbia (47 casos), Guiana Francesa (10 casos), Cabo Verde (09 casos) e também na Eslovênia (01 caso) e Espanha (02 casos) (OMS, 2016).

No Brasil, desde o início desta epidemia até a Semana Epidemiológica/SE 42 (22 de outubro de 2016), foram notificados 9953 casos de microcefalia ou de alterações do SNC relacionados ao ZIKV, entre nascidos vivos, natimortos, abortos e óbito fetal, dos quais 2019 foram confirmados e 31% dos casos notificados ainda permanecem em investigação (BRASIL, 2016). Entre 2000 e 2010, a prevalência de microcefalia no país variou entre 5,5 e 5,7/100.000 nascidos vivos, no entanto, apenas nos últimos três meses de 2015, elevou-se drasticamente para 99,7/100.000 nascidos vivos, o que representou um aumento de quase 20 vezes (SOARES et al 2016; PAIXÃO et al, 2016). Embora todo o país tenha notificado casos de microcefalia, os estados do Nordeste são os mais afetados. Pernambuco, Bahia, Paraíba e Ceará já notificaram mais de 50% dos casos do país, e Pernambuco foi o

estado mais afetado com 21,7% dos casos confirmados. No estado de Tocantins, até a SE 42 (22 de outubro) de 2016, foram notificados 215 casos, dos quais 19 foram confirmados (BRASIL, 2016).

Graves lesões neurológicas já foram identificadas, conforme demonstrado em um estudo prospectivo realizado na Paraíba, BR, entre 2015 e 2016, em crianças com SZC (MELO et al, 2016). Estas lesões podem afetar funções básicas como visão, respiração, audição, linguagem, cognição e equilíbrio, entre outras (MELO et al, 2016; HAGEN et al, 2014; LEAL et al, 2016) e desse modo comprometer sobremaneira a qualidade de vida e saúde dos indivíduos acometidos. Assim sendo, considerando a transcendência deste problema de saúde pública e tendo em vista que não foram encontrados estudos sobre a SZC em Tocantins, a presente investigação se propõe a produzir informações acerca da ocorrência dos efeitos negativos da infecção pelo ZIKV durante a gravidez sobre o conceito nesse estado, visando subsidiar profissionais e serviços de saúde na elaboração de protocolos para adoção de medidas que possam proporcionar melhor qualidade de vida para as crianças afetadas por esta síndrome.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O ZIKV E A ZIKA

O ZIKV é um arbovírus pertencente a família *Flaviviridae*, a mesma de outras arboviroses, como dengue e febre amarela. É um vírus RNA de cadeia simples, ou seja, sua replicação ocorre a partir de moléculas do Ácido Ribonucleico (RNA). Possui 3 linhagens (1 asiática e 2 africanas), ainda pouco estudadas até o momento (FAYE et al, 2014). Acredita-se que sua emergência vem desde 1920 (GATHERER e KOHL, 2015), porém, foi isolado pela primeira vez, em 1947, na floresta de Zika, em Uganda, a partir de uma amostra de soro de um macaco Rhesus que servia de

sentinela para estudo de vigilância da febre-amarela (FA) (DICK et al, 1952; ZANLUCA et al, 2015; FAUCI et al, 2016).

Em 1956, o vírus foi inoculado em um voluntário humano, quando se observou a evolução de uma doença febril, com cefaleia e mal-estar, mas somente em 1964 foi registrado o primeiro caso natural da doença em um homem europeu que trabalhava em Uganda e desenvolveu uma síndrome com cinco dias de duração, caracterizada por cefaleia, erupção cutânea maculopapular na face, pescoço, tronco e braços, febre e mialgia (BECKHAN et al, 2016).

O ZIKV migrou para o Oeste Africano, atingindo a Nigéria, Senegal, Cabo Verde e, posteriormente, para a Ásia originando a linhagem asiática, com surtos registrados na Indonésia, Malásia e Paquistão (BECKHAN et al, 2016). Em 2007, na ilha de Yap, na Micronésia, uma epidemia de zika atingiu cerca de 73% da população e, em 2013, na Polinésia Francesa, onde estima-se que 66% da população foi infectada por este vírus (TEIXEIRA et al, 2016; CAUCHEMEZ et al, 2016).

A introdução do Zika vírus no Brasil, a partir da linhagem asiática do surto da Polinésia Francesa pode ter ocorrido em meados de 2014, quando ocorreram no país dois grandes eventos internacionais esportivos: a Copa do Mundo (GATHERER, 2015) e o Campeonato de Canoagem no Rio de Janeiro, sendo este último o mais provável, pois várias delegações de atletas de países endêmicos para zika estiveram presentes, fato que não houve na Copa do Mundo (MUSSO, 2015).

Os primeiros casos suspeitos de zika neste país, foram notificados em Natal (RGN), cidade situada na região nordeste, em fevereiro de 2015, embora desde o final de 2014 tenha sido observado um surto de uma doença exantemática sem causa definida, com sintomas semelhantes à dengue, porém sem confirmação laboratorial (ZANLUCA et al, 2015). Esta doença foi oficialmente anunciada como zika, em maio de 2015, na cidade de Camaçari/BA, onde se confirmou a presença do ZIKV, no país (GATHERER e KOHL, 2016; TEIXEIRA et al, 2016).

A zika, inicialmente classificada como branda e de evolução benigna, é uma doença exantemática caracterizada por sintomas que podem durar uma semana, e

quadro clínico semelhante ao de outras arboviroses, como a dengue e chikungunya, incluindo ligeira febre, geralmente baixa, erupções cutâneas, artralgias, artrite, mialgias, dor de cabeça, conjuntivite e edema. Os casos graves que envolvem hospitalização são pouco comuns e as mortes são raras, porém, suas complicações em mulheres grávidas logo começaram a alarmar os profissionais e gestores de saúde pública, quando foi associada ao aumento de casos de microcefalia na mesma região do surgimento da epidemia (PAIXÃO et al, 2016; FAUCI et al, 2016).

2.2 MICROCEFALIA ASSOCIADA À ZIKA NO BRASIL

Cerca de 07 (sete) a 08 (oito) meses após a notificação da ocorrência do surto de Zika no Nordeste Brasileiro, um aumento no número de casos de microcefalia começou a ser registrado no Estado de Pernambuco. A partir de setembro de 2015, uma alteração no padrão de ocorrência dessa anomalia congênita passou a ser monitorada, após a ocorrência de 26 casos notificados pela Secretaria de Saúde de Pernambuco, em 22 de outubro de 2015. Esses bebês, apresentavam microcalcificações periventriculares, hipoplasia de vértex cerebelar e, em alguns casos, lisencefalia (BRASIL, 2015).

A ocorrência de casos de microcefalia, no Brasil, até então era considerada um evento inusitado e raro. Sua prevalência variava de 5,5 a 5,7/ 100.000 nascidos vivos em anos anteriores (SOARES et al, 2016). Entre os anos de 2010 a 2014, eram registrados em média 150-200 casos a cada ano (ECDC, 2015), porém atingiu seu pico máximo no início de novembro de 2015, por volta da semana epidemiológica (SE) 46, quando foram notificados 739 casos suspeitos. O estado de Pernambuco era responsável por 65% dessas notificações (BRASIL, 2015; OPAS, 2016).

Em 17 de novembro de 2015, a Fiocruz/RJ notificou que o Laboratório de Flavivirus do Instituto Oswaldo Cruz concluiu diagnósticos que constataram a presença do genoma do ZIKV em amostras de duas gestantes da Paraíba, cujos

fetos foram confirmados com microcefalia por meio de exames de ultrassonografia. O material genético (RNA) do vírus foi detectado em amostras de líquido amniótico, com o uso da técnica de RT-PCR (BRASIL, 2015).

O número de casos de microcefalia aumentou progressivamente pelas semanas seguintes, e quase 80% dos estados do nordeste brasileiro notificaram casos suspeitos, fato que levou o governo brasileiro a declarar no dia 12 de novembro de 2015, situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), devido ao padrão inesperado de ocorrência e aumento do número de casos informados de microcefalia (BRASIL, 2015). Essa informação foi transmitida para a Organização Mundial de Saúde, como um possível evento de importância internacional devido a sua gravidade como problema de saúde pública, e por ser incomum, levando o governo brasileiro a ativar o Centro de Operações em Emergência em Saúde Pública (COES), a fim de monitorar e desencadear ações emergenciais a curto prazo para o controle desse evento (BRASIL, 2015). Ao final de 2015, estimou-se a ocorrência de até 1.300.000 casos de zika em todo país e foram registrados 3.174 casos suspeitos microcefalia em 684 municípios distribuídos em 21 Unidades da Federação. Do total de casos de microcefalia, foram notificados 38 óbitos (BRASIL, 2016).

Com a rápida disseminação do ZIKV, a zika foi se propagando progressivamente pelas Américas. Em fevereiro de 2016, 33 países já haviam confirmado a transmissão autóctone desta doença, desde o início de 2015 e 07 (sete) países notificaram casos de microcefalia ou outras síndromes neurológicas como a Síndrome de Guillain Barré (SGB), possivelmente, relacionadas ao ZIKV, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarar em 01 de fevereiro de 2016, Emergência em Saúde Pública Internacional. Até esta data, o Brasil já registrava 4.783 casos suspeitos de microcefalia (OMS, 2016; BRASIL, 2016; TEIXEIRA et al, 2016).

Vale referir que, após a suspeita da relação do ZIKV com microcefalia e outras alterações neurológicas pelo Brasil, as autoridades de saúde da Polinésia Francesa relataram, retrospectivamente, um aumento incomum de malformação do

sistema nervoso central em fetos e recém-nascidos registrados durante 2014-2015, coincidindo com os surtos da doença. Dentre 18 casos identificados, 12 se referiam a malformações cerebrais fetais ou síndromes incluindo lesões cerebrais e cinco crianças foram relatadas como tendo disfunção cerebral e ausência de deglutição (CHSP, 2015).

Fenotipicamente, recém-nascidos com microcefalia apresentam desproporção craniofacial, proeminente protuberância externa occipital e excesso de pele no couro cabeludo (LINDEN et al, 2016). Também foram relatados casos sem alterações cerebrais em exames de imagem, sugerindo que a síndrome congênita de zika pode estar presente em neonatos com microcefalia e sem anormalidades cerebrais percebidas nos exames radiológicos disponíveis, portanto, os bebês com achados de imagem cerebral normal e microcefalia não devem ser excluídos da vigilância e diagnóstico de infecção congênita pelo ZIKV (ARAÚJO et al, 2016).

2.3 OUTRAS COMPLICAÇÕES PRODUZIDAS PELO ZIKV

As complicações decorrentes da infecção pelo ZIKV parecem não ser restritas ao binômio gestante-feto. Estudos tem apontado outras complicações em adultos como iridociclite hipertensiva (BECKHAN et al, 2016; FONTES, 2016), Síndrome de Guillain Barré (SGB) e mielite transversa (OEHLER et al, 2014; BECKHAN et al, 2016; PAIXÃO et al, 2016; FAUCI et al, 2016), o que sugere seu neurotropismo (RASMUSSEN et al, 2016), ou seja, sua predileção por células nervosas (MÉCHARLES, et al, 2016).

Em 2013, durante um surto de ZIKV, na Polinésia Francesa, observou-se que 2,3 a cada 1000 pacientes atendidos nos serviços de saúde apresentaram complicações neurológicas e 1,3 por 1000 tinham SGB. Entre os casos de SGB, 88% houve relato de uma síndrome viral até 23 dias antes do início da síndrome neurológica. Apenas 1 (um) caso foi confirmado por exame laboratorial e em vários outros casos foram encontrados anticorpos imunoglobulina G-positivos contra zika após os sinais neurológicos; a idade média foi de 46 anos e 74% eram homens.

Quinze casos necessitaram suporte de cuidados intensivos e 9 (nove) necessitaram de ventilação mecânica, no entanto, não houve óbito (OEHLER, et al, 2014; MALLET, VIAL, MUSSO, 2015).

A SZC tem sido descrita pelo conjunto de manifestações, além da microcefalia, decorrentes da infecção congênita pelo ZIKV, com relatos de ocorrência de calcificações intracranianas e outras anomalias cerebrais como redução no volume cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, lisencefalia com hidrocefalia por vezes acompanhada por alterações oculares, complicações respiratórias, perda auditiva neurossensorial, artrogripose, pé torto, disfagia, aborto espontâneo e óbito fetal (RASMUSSEN et al,2016; MELO et al, 2016; LEAL et al, 2016; LINDEN et al, 2016; ANNEMIEK, 2016).

Segundos dados recentes da OMS, até 26 de outubro de 2016, o ZIKV já havia sido registrado em 73 países; 12 países relataram sua transmissão do vírus de pessoa a pessoa, possivelmente via transmissão sexual e 23 países já relataram casos de microcefalia ou alterações neurológicas associadas. O CDC americano já registrou 28 casos de bebês com malformações congênitas com evidência laboratorial para ZIKV (OMS, 2016) e o Brasil já confirmou até esta data 2079 casos, e 172 óbitos por microcefalia ou alterações do SNC. (BRASIL, 2016).

2.4 PERSPECTIVAS DE CONTROLE

Conforme já referido, a zika é uma arbovirose que, a exemplo da dengue e da chikungunya, é transmitida pelo *Aedes aegypti*. O controle deste vetor é bastante complexo, tendo em vista a sua grande capacidade de adaptação e pelo fato de sua redução depender da adoção de inúmeras outras ações, como coleta de lixo e saneamento básico adequados.

A reemergência do vírus da dengue no Brasil, na década de 80, e sua propagação para as Américas no período de 1995-2010 resultaram em maior incidência desta infecção no Brasil, em comparação àquela encontrada no Equador, Paraguai, Peru, Costa Rica, Bolívia, Argentina, México e Nicarágua (Marcondes &

Ximenes 2016). Os dados disponíveis demonstram a disseminação de *Ae. aegypti*, a circulação de 4 (quatro) sorotipos DENV e a dificuldade em controlar a proliferação do mosquito.

É conhecido o potencial desse mosquito em transmitir vários tipos de vírus, destacando-se entre eles o vírus da Febre amarela, Dengue, Mayaro, e mais recentemente, o ZIKA VÍRUS e o vírus da Chikungunya (Marcondes & Ximenes, 2016; ZARA et al, 2016), A transmissão dessas arboviroses ocorre principalmente em zonas urbanas e densamente povoadas, com uma rápida proliferação devido as condições precárias de abastecimento de água, resultando na manutenção e transporte de recipientes de água contendo ovos de mosquito, e pacientes infectados pelos vírus podem então migrar de áreas urbanas e selvagens, promovendo a rápida disseminação viral. O habitat do *Aedes aegypti*, predominantemente, em peridomicílios e intradomicílios favorece também sua proliferação.

Medidas estruturais de controle vetorial vem sendo utilizadas desde a implantação do Plano Nacional de Combate à Dengue em 2002, porém, o avanço da transmissão vetorial tem sido exponencial. Novas tecnologias vem sendo desenvolvidas no sentido de buscar combater de forma articulada esse vetor (Zara, et al, 2016).

Um esforço mundial para o combate a Zika foi estabelecido, de modo que 60 países se uniram na elaboração do Plano Estratégico de Resposta à Zika, lançado em julho de 2016, pela OMS. Este Plano traz como objetivos fortalecer os sistemas de vigilância para detecção dos casos, investir em medidas efetivas de prevenção, assistência e desenvolver tecnologias que auxiliem no diagnóstico e combate ao vetor (OMS, 2016).

Recentemente, um modelo animal foi descrito a este respeito com demonstração de replicação ZIKV em ratos imunocompetentes tratados com anticorpos monoclonais neutralizantes contra o Interferon (IFN) (AMAN e KASHANCHI, 2016). Isto pode representar uma alternativa para a pesquisa de vacinas contra o ZIKV e a descoberta de agentes terapêuticos e, potencialmente,

abrir uma porta para a compreensão científica sobre essa doença (DOWALL et al, 2016). O uso da biotecnologia com a bactéria Wolbachia também tem sido apresentada como uma potencial estratégia de combate a Zika. Estudos tem mostrado que a inoculação intracelular de fêmeas de mosquito com essa bactéria, impedem a replicação viral, indicando que o uso de mosquitos contaminados com a bactéria pode representar um mecanismo eficaz para reduzir a transmissão do vírus da Zika (DUTRA et al, 2016; ALIOTA et al, 2016).

3. PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Que efeitos adversos a infecção pelo ZIKV durante a gestação produziu sobre os fetos e recém-nascidos, em Tocantins, nos anos de 2015 e 2016?

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Analisar os efeitos adversos do ZIKV sobre fetos e recém-nascidos de mães que foram infectadas por este agente durante a gestação, em Tocantins, 2015 e 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a incidência de casos notificados de zika na população total e em gestantes residentes em Tocantins, em 2015 e 2016.

Estimar a prevalência de efeitos adversos da transmissão do ZIKV em fetos e recém-nascidos de mães que apresentaram esta doença durante a gestação;

Descrever os tipos de desfechos da gestação de mães que apresentaram zika no curso da gravidez;

Descrever as manifestações clínicas das malformações congênitas relacionadas ao vírus zika.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

A patogênese da microcefalia é diversa e envolve desde causas genéticas a fatores ambientais que podem impactar no neurodesenvolvimento e, assim, influenciar o crescimento do cérebro (NUNES, 2016). Durante o desenvolvimento fetal, o período entre 6 a 16 semanas de gestação, corresponde à fase de proliferação neuronal e glial, onde ocorre a proliferação celular nas zonas ventricular e subventricular, diferenciação precoce de neuroblastos e glioblastos, apoptoses, e migração das células de Purkinje e camada granular externa no cerebelo, migração de neurônios corticais e formação do corpo caloso (HANS et al, 2009).

Dessa forma, qualquer fator que possa interferir nessa fase do desenvolvimento, pode induzir à diminuição anormal na proliferação celular, ou na diferenciação ou morte celular, podendo levar à microcefalia ou à um aumento anormal do cérebro (megalencefalia). Esses fatores podem afetar somente o desenvolvimento do cérebro ou comprometer outras partes do corpo e determinar dismorfismos (microcefalias sindrômicas) (NUNES et al, 2016; HANS et al, 2009).

No caso da microcefalia por zika, os mecanismos envolvidos na sua determinação ainda não estão totalmente estabelecidos. Até o presente momento, sabe-se que devido às complicações neurológicas que o seu agente etiológico acarreta, este vírus é considerado neurotrópico (MÉCHARLES et al, 2016) e que consegue atravessar a barreira placentária (NUNES et al, 2016), fato que explica sua preferência por infectar células neuronais ainda durante o desenvolvimento embrionário. Entretanto, esse processo ainda é pouco conhecido (BECKHAM et al, 2016). A gênese do mecanismo fisiopatológico que resulta em anomalias congênitas como a microcefalia por zika, vem sendo alvo de grande interesse de pesquisadores

e cientistas no sentido de tentar explicar os fatores que podem interferir nesse mecanismo e assim buscar meios eficazes de prevenção de tais complicações.

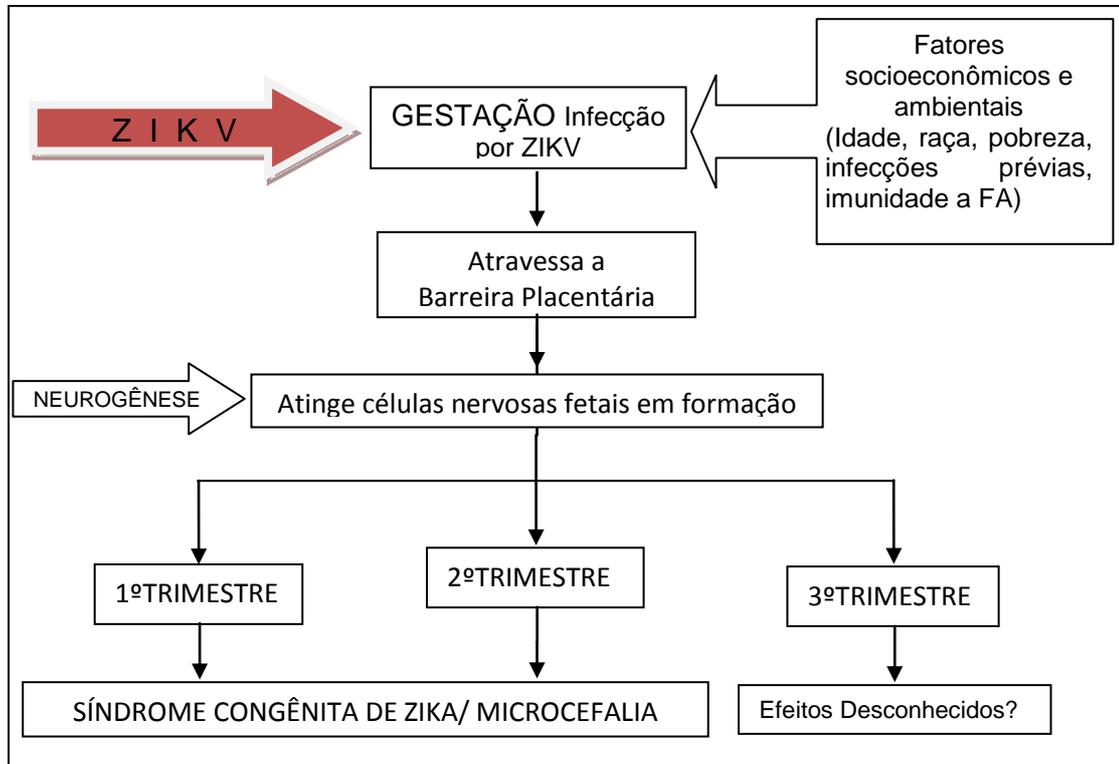
Por outro lado, também são desconhecidos os mecanismos que explicariam a razão pela qual nem todos os conceptos de gestantes infectadas pelo ZIKV apresentam microcefalia. Assim, várias questões acerca desse processo de determinação ainda precisam ser respondidas. Seriam fatores biológicos individuais ou determinantes socioeconômicos e ambientais, ou a conjunção desses fatores que estariam modificando esta relação?

Portanto, a comunidade científica encontra-se diante de um fato bastante instigante. De acordo com Buss e Pellegrini (2007), o principal desafio para os estudos sobre as relações sociais e saúde consiste em identificar os fatores e estabelecer uma hierarquia de determinações entre aqueles mais gerais de natureza social, econômica, política e as mediações através das quais eles incidem sobre a situação de saúde de determinados indivíduos e grupos populacionais, já que a relação de determinação não é uma simples relação direta de causa-efeito.

No Brasil, até outubro de 2016, cerca de 80% dos casos confirmados de microcefalia/SZC estavam concentrados na região Nordeste (BRASIL, 2016), uma das menos desenvolvidas do país. Portanto, é plausível pensar que fatores socioeconômicos, também podem estar associados a ocorrência destas malformações. Estudos preliminares sugerem que idade materna, raça negra e residir nas periferias de grandes cidades podem aumentar o risco de microcefalia (BUTLER, 2016; WERNECK, 2016; DINIZ, 2016).

O atual quadro sanitário no qual emergiu a epidemia de zika no Brasil, agravada pela epidemia de microcefalia necessita ser analisado considerando-se os graves problemas que estão presentes na realidade socioambiental em que ocorrem os casos, considerando também o modelo operacional de controle vetorial utilizado no país. Assim, a ocorrência desses agravos na população deve envolver vários fatores, inclusive determinantes sociais (REIS, 2016).

6- DIAGRAMA DO MODELO TEÓRICO



7. METODOLOGIA

7.1 DESENHO DO ESTUDO

Transversal, descritivo, individuado.

7.2 POPULAÇÃO, ÁREA E ANO DO ESTUDO

A população desse estudo será constituída pelos indivíduos residentes no Tocantins, particularmente por gestantes e seus conceitos, no período de 2015 e 2016.

O Estado de Tocantins está localizado no sudeste da Região Norte do Brasil e tem como capital, o município de Palmas. Em 2010, sua população era de 1.383.445

habitantes, possuía área de 277.720.520 km² e densidade demográfica de 4,98 hab/km². A economia se baseia no comércio, agricultura e pecuária. As principais atividades do setor terciário estão na capital. O estado está dividido em oito Regiões de Saúde. A maioria das Unidades de Saúde do estado está concentrada em Palmas.

7.3 DEFINIÇÃO DE “CASO”

- a) **Caso suspeito de Zika em gestante:** gestante que, independentemente da idade gestacional, apresente exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido; poliartralgia ou edema periarticular (BRASIL, 2016);
- b) **Caso confirmado de Zika em gestante:** gestante com suspeita de Zika e com confirmação laboratorial por sorologia (IgM), PCR- RT ou isolamento viral (BRASIL, 2016);
- c) **Caso suspeito de Síndrome Congênita de Zika** (BRASIL, Dez, 2016):
- ✓ Recém-nascido :pré-termo (com menos de 37 semanas de idade gestacional), que apresente medida craniana menor que -2 desvios padrão, segundo a Tabela de Intergrowth (Anexos 1 e 2), **ou** recém-nascido a termo (idade gestacional igual ou acima de 37 semanas) que apresente medida craniana menor que -2 desvios padrão, segundo a tabela da OMS (Anexos 3) para idade e sexo ; **e** que apresente sinais clínicos como:
 - Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face);
 - Malformação articular dos membros (artrogripose);
 - Persistência de duas (2) ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas quando não houver outra causa conhecida, independente do histórico materno;

- Duas (2) ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas, mesmo não persistente, de mãe com histórico de suspeita/confirmação de Zika durante a gestação;
 - Alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor (escala de Denver disponível na caderneta da criança , sem causa definida, independentemente do histórico clínico de infecção na gestação.
- ✓ Feto suspeito de Síndrome Congênita de Zika: feto (a partir da 8ª semana de gestação até o nascimento) que, durante a gestação, apresente um ou mais dos seguintes critérios:
- CRITÉRIO DE IMAGEM OU CLÍNICO: Exame de imagem com presença de calcificações cerebrais; Exame de imagem com presença de alterações ventriculares; Exame de imagem com pelo menos dois dos sinais mais frequentes segundo tabela de referência (Anexo 4).
 - CRITÉRIO LABORATORIAL Quando a gestante apresentar resultado laboratorial positivo ou reagente para Zika, realizado durante a gestação.
 - Fetos submetidos a cirurgia fetal para correções de malformações congênicas com resultado laboratorial positivo ou reagente para Zika.

d) Caso confirmado para Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika:

- ✓ RN suspeito de Zika e resultado positivo ou reagente para o ZIKV, e dois (2) ou mais dos sinais e sintomas apresentados no Anexo 4;

- ✓ Feto: de gestante com resultado reagente/positivo para o ZIKV e com exame de imagem apresentando duas (2) ou mais alterações conforme o Anexo 4.

e) **Óbito suspeito de infecção por vírus Zika:**

- ✓ Aborto espontâneo até a 22ª semana de gestação: Deve ser notificado todo aborto espontâneo que tenha ocorrido dentro das primeiras 22 semanas de gestação e que apresente um ou mais dos seguintes critérios:
 - Relato de exantema e/ou febre sem causa definida durante a gestação;
 - Quando a gestante apresentar resultado laboratorial positivo ou reagente para Zika, realizado durante a gestação **OU** nas primeiras 48 horas após o abortamento **OU** quando do atendimento médico para esta situação.
 - Ultrassonografia fetal prévia ao abortamento apresentando alterações conforme tabela de referência (Anexo 4).
- ✓ Óbito fetal ou natimorto: todo óbito fetal (antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe) ou natimorto (que depois da separação não respirar, nem apresentar nenhum outro sinal de vida, como 14 batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária), que apresente um ou mais dos seguintes critérios:
 - Circunferência craniana menor ou igual a -2 desvios-padrão para idade gestacional e sexo, de acordo com tabela do Intergrowth (Anexos 1 e 2), obtido durante a gestação por meio de ultrassonografia ou mensurado logo após o parto.
 - Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face); ou Malformação articular dos membros (artrogripose);
 - Relato de exantema e/ou febre sem causa definida durante a gestação.

- Quando a gestante ou mãe apresentar resultado laboratorial positivo ou reagente para Zika, realizado durante a gestação ou dentro das primeiras 48 horas após o parto.
 - ✓ Óbito Neonatal Precoce: deve ser notificado todo óbito neonatal precoce, ocorrido até o 7º dia de vida, que apresente um ou mais dos seguintes critérios:
 - Quando a mãe relatar exantema e/ou febre sem causa definida durante a gestação;
 - Quando a mãe apresentar resultado laboratorial positivo ou reagente para Zika, realizado durante a gestação ou dentro das primeiras 48 horas após o parto.
- f) **Óbito confirmado de infecção congênita pelo vírus Zika:** Será considerado como confirmado, o óbito notificado que apresentar uma ou mais das seguintes condições:
- ✓ Natimorto ou óbito após o nascimento com resultado positivo ou reagente para o vírus Zika;
 - ✓ Aborto espontâneo ou óbito fetal de gestante com resultado positivo ou reagente para o vírus Zika durante a gestação;

7.4 VARIÁVEIS /INDICADORES

VARIÁVEIS	FONTES DE DADOS	INDICADORES	CÁLCULO
Casos de Zika por sexo, faixa etária, local de residência.	SINAN, IBGE, SINASC	Incidência de zika na população total em 2015 e 2016	- Número de casos notificados de Zika (total e específica) /população (total e específica) do Tocantins, 2015 e 2016 x 100 .
Casos de Zika em gestantes por	SINAN	Incidência de zika em gestantes	- Número de casos notificados de Zika em gestantes (por Idade

Idade gestacional da infecção, faixa etária, local de residência	SINASC		gestacional/número de gestantes total (ou número de nascidos vivos) do Estado, anos 2015 e 2016 x 1000 .
Exames laboratoriais para Zika realizados e confirmados	SINAN, GAL SINASC , IBGE	* Percentual de casos de Zika confirmados (pop. total e gestantes)	- Número de casos confirmados de Zika/número total de casos notificados submetidos a exame laboratorial (população total e de gestantes ou número de nascidos vivos) x 100 .
Abortos, natimortos, RN com SCZ, RN com microcefalia, prematuridade, baixo peso ao nascer	SINASC, SIM, SINAN,	Proporção de desfechos da gestação por semana epidemiológica e idade gestacional: abortos, natimortos, RN com SCZ, RN com microcefalia, prematuridade, baixo peso ao nascer	- Número de desfechos (aborto, natimorto, prematuridade, baixo peso, microcefalia) /número total de gestantes notificadas x 100 .; - numero de desfechos em determinada SE/total de notificações da mesma SE x 100 .
Perímetro Cefálico, idade, sexo,	RESP, SINAN, SINASC	*Proporção de crianças com PC alterados por Idade gestacional e sexo	- Numero de RN com PC alterado por sexo/total de RN do mesmo sexo x 100 . - Numero de RN com PC alterado por IG/numero de RN da mesma IG x 100.
Tipo de parto	SINASC	* Proporção de tipos de parto: vaginal, cesariana, gemelar.	-Número de parto vaginal/total de partos x 100. -numero de parto cesariana/total de partos x 100 . - numero de partos

			gemelares/total de partos x 100 .
Anexo 4 Manifestações clínicas de SZC	SINASC, RESP, SIRAM	* Prevalência de cada manifestação clínica de SZC.	-Número de cada manifestação encontrada de acordo com o anexo 5/ total de gestantes notificadas x 100 .
Óbitos de menor de um ano devido a SZC.	SIM	* Taxa de Mortalidade infantil por Zika/SZC de RN	-Número de óbitos de menores de um ano por SZC /total de nascidos vivos x 1000
Óbitos de menor de um ano devido a SZC. Óbito de menor de um ano.		Mortalidade infantil proporcional por Zika/SZC	Número de óbitos por SZC de menores de um ano NV /total de casos confirmados de NV com zika x 100
Abortos, natimortos	SIM SINAN SINASC	Proporção de abortos e natimortos de gestante com zika/SZC.	Número de abortos e natimortos de gestantes com Zika/total de abortos e natimortos x 100
Óbitos de menor de um ano devido a SZC. Casos de SZC em menores de um ano	SIM SINAN SINASC	Letalidade da Zika/SZC de menores de um ano	-Número de óbitos de nascidos vivos por SZC/total de casos de SZC em nascidos vivos x 100

*todos esses indicadores serão calculados com base nas notificações de gestante com suspeita/confirmada para zika, no período de 2015 e 2016.

7.5 FONTES DE DADOS

Os dados necessários para a realização deste estudo serão obtidos nos Sistemas de Informação oficiais e do Banco de Dados da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do estado do Tocantins de 2015 e 2016:

- a) Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): número de casos notificados de Zika - casos suspeitos na população total; em gestantes; idade gestacional por trimestre que ocorreu a infecção por Zika; local de residência; casos confirmados por exame laboratorial, semana epidemiológica de notificação da infecção.

- b) Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP): casos registrados de microcefalia; variação de PC, peso ao nascer, idade gestacional do nascimento, manifestações clínicas dos casos suspeitos de SZC ao nascer.

- c) Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC): número de nascidos vivos; número de RN com malformações congênitas; peso ao nascer e idade gestacional ao nascer; local de residência, idade gestacional ao nascer.

- d) Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM); número de óbitos fetais, natimortos e infantis, causas do óbito; idade do óbito, semanas de gestação e peso (no caso de aborto).

- e) Sistema de Registro de Atendimento as Crianças com Microcefalia (SIRAM): número de manifestações clínicas de casos confirmados de Zika; registro do acompanhamento dos casos de malformações congênitas por Zika além da microcefalia.

- f) Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL): resultados dos exames de laboratório realizados para confirmação dos casos de SZC.

7.6 PROCEDIMENTOS PARA ANÁLISE DOS DADOS

Serão calculados os seguintes indicadores para o Estado do Tocantins e Palmas, sua capital, nos anos de 2015 e 2016l.

- a) Taxa de Incidência de casos notificados de Zika na população total;
 - b) Taxa de Incidência de casos suspeitos de Zika em gestantes;
 - c) Taxa de incidência de casos confirmados de Zika em gestantes;
 - c) Prevalência de efeitos adversos da transmissão do ZIKV em fetos e recém-nascidos de mães que foram infectadas pelo ZIKV durante a gestação
 - d) Proporção de cada tipo de desfecho da infecção por Zika na gravidez (aborto; natimorto; NV com microcefalia; NV com microcefalia e outras malformações; NV sem microcefalia, mas com outras malformações; NV com baixo peso ao nascer, mas sem malformações, NV com prematuridade sem malformações).
- Caso se disponha da informação necessária, calcular-se-á ainda a proporção de cada tipo de desfecho, de acordo com o período da gestação (1º, 2º ou 3º trimestre) e/ou idade gestacional no qual a mãe foi infectada pelo ZIKV. Esse dado também poderá ser obtido a partir do cálculo da idade gestacional constante da Declaração de Nascido Vivo ou da Declaração de Óbito e data de início dos sintomas constantes na ficha de notificação do SINAN, afim de fazer uma curva de tendência.
 - Médias e desvios padrões de perímetro cefálico das crianças com SZC, por sexo e tempo de gestação. Tais indicadores serão descritos e cotejados com aqueles disponíveis na literatura.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo será desenvolvido a partir de dados secundários e, como tal, dispensa a utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todavia, como a base de dados é procedente dos serviços de saúde e contém informações que identificam os sujeitos da pesquisa, já foi solicitada autorização do gestor da

instituição responsável pela sua guarda (Vigilância Epidemiológica/ Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins), para acesso aos mesmos.

Conforme refere a Resolução CNS 466/12, “toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados”. Para o presente estudo os riscos deverão ser mínimos e se referem ao fato do pesquisador ter acesso a dados de identificação e ao diagnóstico dos sujeitos da pesquisa. Os nomes dos participantes da pesquisa serão preservados, e serão empregados apenas para excluir as duplicidades porventura existentes e identificar o binômio mãe-filho. Entretanto, Porém, o pesquisador se compromete a adotar todos os cuidados necessários para garantir o anonimato, sigilo, confidencialidade das informações a que tiver acesso e só utilizar tais informações para fins desta pesquisa.

Embora não haja benefício direto para os participantes da pesquisa, espera-se que as crianças com microcefalia por zika sejam beneficiadas coletivamente, na medida em que os resultados deste estudo venham a ser utilizados para subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas para minimizar os problemas identificados e melhorar a sua qualidade de vida. Os resultados obtidos deverão ser apresentados à Vigilância Epidemiológica/Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins, divulgados em Congressos e submetidos para publicação em periódico sob a forma de artigo científico.

Declaro que a pesquisa só terá início após ter sido aprovada pelo CEP/ISC.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Considerando que este estudo será realizado com dados secundários, seus resultados poderão ser afetados pelo sub registro, subnotificação e possíveis erros no diagnóstico de casos de Zika e microcefalia pelo ZIKV.

10. ORÇAMENTO

Por se tratar de pesquisa baseada em dados secundários, os custos previstos serão mínimos, sendo financiados pela pesquisadora, conforme descritos abaixo.

13. REFERÊNCIAS

ARAÚJO J.S.S. et al. Microcephaly in northeastern Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015. **Bull World Health Organ.** fev., 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.170639>>. Acesso em 23/ 04/ 2016.

ARAÚJO, T.V.B. et al. Associação entre a infecção pelo vírus zika e microcefalia no Brasil. **The Lancet**, jan./mai., 2016. Disponível em <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8)>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

ALIOTA, M.T. et al. **The mel strain of wolbachia reduces transmission of zika virus by aedes aegypti**, 2016. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929456/pdf/srep28792.pdf>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

AMAN, M.J.; KASHANCHI, F. Virus zika: um novo modelo animal para um arbovírus. **PLoS. Negl. Trop. Dis.** v.10 n.5, 2016. Disponível em <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004702>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

ASHWAL, S. et al. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) 2009. **American Academy of Neurology**, v.73 n.11, set., 2009. p.887-897. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744281/>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

AUGUSTO, H. et al. Expanded spectrum of congenital ocular findings in microcephaly with presumed zika infection. **Ophthalmology**, 2016. p.1-7. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.05.001>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

BUTLER, D. Malformações congénitas do Brasil enigma vírus Zika pode não ser único fator no aumento microcefalia relatado. **Nature**, v.535 n.475, jul., 2016.

BARBIER, A. et al. The canadian neonatal network new reference curves for head circumference at birth, by gestational age. **Pediatrics**, v.131 n.4, abr., 2013. p.1158-1167.

BUSS, P.M.; FILHO, A.P. A saúde e seus determinantes sociais. **PHYSIS Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.17 n.1, 2007. p.77-93.

BARRETO, M.L. et al. Zika virus and microcephaly in Brazil: a scientific agenda. **The Lancet**, v.387 n.10022, mar., 2016. p.919-921. Disponível em

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zika+virus+and+microcephaly+in+Brazil%3A+a+scienti%EF%AC%81+c+agenda>>. Acesso em 23/ 04/ 2016.

BECKHAM, J. et al. Zika virus as an emerging global pathogen neurological complications of zika vírus. **JAMA Neurol.**, mai., 2016. Disponível em <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2521477#ArticleInformation>>. Acesso em 30/ 05/ 2016.

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. Brasília: MS, 2015a. Disponível em <<http://combateaedes.saude.gov.br/pt/profissional-e-gestor/orientacoes/138-protocolo-de-vigilancia>>. Acesso em: 01/ 04/ 2016.

_____. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Ministério da Saúde investiga 4.293 casos de microcefalia no país. 2016b. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22726-ministerio-da-saude-investiga-4-293-casos-de-microcefalia-no-pais>>. Acesso em 11/ 04/ 2016.

_____. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre microcefalias (COES). Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe epidemiológico nº 01/ 2015 – semana epidemiológica 46/2015. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/24/COES-Microcefalias--Informe-Epidemiol--gico---SE-46---24nov2015.pdf>>. Acesso em 25/ 04/ 2016.

_____. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Informe epidemiológico nº 49 – semana epidemiológica 42/ 2016: monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/31/Informe_Epidemiologico_n49_SE_42_2016-25out2016_10h00.pdf. Acesso em 01/11/2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v.46 n.34. Brasília: M.S., 2015.

_____. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe Epidemiológico n.07, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional / Ministério da Saúde,

Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CAUCHEMEZ, S. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**, Volume 387, Issue 10033, 2125-2132 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00651-6). Acesso em 30 de junho de 2016.

CHSP - Le Centre D'hygiène et de Salubrité Publique. Bulletins De Surveillance Sanitaire En Polynésie Française Et Documents Associés. Note sur les investigations autour des malformations cérébrales congénitales ayant suivi l'épidémie de zika de 2013-2014 BVS et CHPf - 2 décembre 2015. Disponível em : http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/note_malformations_congenitales_cerebrales.pdf
Acesso em 06/11/2016.

DICK, G.W.A.; KITCHEN, S.F. ; HADDOW, A. J . Zika virus. I. Isolations and serological specificity. 1952 **Trans R Soc Trop Med Hyg** 46: 509-520.

DINIZ, D. **A população de maior risco à epidemia são mulheres pobres e negras do Nordeste do país**, 2016. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/ FIOCRUZ. Disponível em <<http://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/entrevista/a-populacao-de-maior-risco-a-epidemia-sao-mulheres-pobres-e-negras-do-nordeste>>. Acesso em 04/ 11/ 2016.

DONKELAAR, H.J.T.; LAMMENS, M.; HORI, A.. **Clinical neuroembryology**-development and developmental disorders of the human central nervous system, 2 ed., New York: Springer Heidelberg, 2009.

DUTRA, H.L. et al. Wolbachia blocks currently circulating zika virus isolates in brazilian aedes aegypti mosquitoes. **Cell Host & Microbe**, v.19, jun., 2016. p. 771–774. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.021>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

DUFFY, M.R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island- Federated States of Micronesia. **N. Engl. J. Med.**, v.360 n.24, 2009. p.2536–2543.

DOWALL, S.D. et al. A mouse modelo de zika infecção pelo vírus susceptíveis. **PLoS. negl. Trop. Dis.**, v.10 n.5, 2016. Disponível em <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004658>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the zika virus epidemic. 24 november 2015. Stockholm: ECDC; 2015.

EIJKET, A.A.V.D. et al. Miscarriage associated with zika virus infection. **Erasmus Medical Center**, Rotterdam, jul., 2016

FAYE O. et al. (2014) Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v.8 n.1, 2014.

FAUCI, A.S.; MORENS, D.M. Zika virus in the Americas- yet another arbovirus threat. **New England Journal of Medicine**, v.VI, 2016. p.601-604. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1600297>>. Acesso em 30/ 05/ 2016.

FONTES, B.M. Zika vírus relacionados com iridociclite hipertensos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v.79, n.1, 2016. p.63-63. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492016000100020&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 30/ 05/ 2016.

FRANK, C.; FABER, M.; STAR, K. Causal or not. **EMBO Molecular Medicine**, v.8 n.4, abr., 2016. p.305–307. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/emmm.201506058/full>>. Acesso em 10 de maio de 2016.

FREITAS, A.R.R.; ZUBEN, A.P.B.V.; ALMEIDA, V.C. Zika vírus. Informe Técnico Zika Vírus, jun/2016. Disponível em <http://www.saude.campinas.sp.gov.br/saude/vigilancia/informes/2016/Informe_Tecnico_01_Zika_Virus_jun_2016.pdf . Acesso em 04/ 11/ 2016.

GIOVANNY, V.A.F. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, jun., 2016. Disponível em <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

HAYES, E.B. Zika virus outside Africa. **Emerg. Infect. Dis.**, v.15 n.9, 2009. p.1347–1350.

HAGEN, M. et al, Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Dev. Med. Criança Neurol.**, n.56, 2014. p.732-741. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.12425/full>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Med. Mal. Infect.**, v.44 n.7, 2014. p.302–307.

LEAL, M.C. et al. A perda auditiva em crianças com microcefalia e evidência de congênita zika infecção pelo vírus - Brasil. **MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, n.65,

2016. p.917-919. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6534e3>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. F. F. M. Vírus Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** , Uberaba, v. 49, n. 1, p. 4-10, fevereiro de 2016. Disponível a partir <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 17 /12/ 2016.

MELO, A.S.D.O. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v.47 n.1, 2016. p.6–7.

MELO, A.S.D.O. et al. Congenital zika virus infection beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurol.** out., 2016. Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2557231> .Acesso em 30/10/2016.

MALLET, H.P.; VIAL, A.L.; MUSSO, D. Bilan de l'epidemie a virus Zika en Polynesie Francaise, 2013–2014. **Bull. Inf. Sanit. Epidemiol. Stat.**, n.13, 2015. p.1–5.

MUSSO, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerg Infect Dis.**, out., 2015. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.151125>>. Acesso em 23/ 04/ 2016.

MÉCHARLES, S. et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. **The Lancet**, v.387 n.1481. Disponível em <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00644-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00644-9/fulltext)>. Acesso em 30/ 05/ 2016.

MORRIS, J.K. et al. Prevalência de microcefalia na Europa: estudo de base populacional. **B.M.J.**, 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4721>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

NUNES, M.L. et al. Microcephaly and zika virus: a clinicaland epidemiological analysis of the current outbreakin Brazil. **J Pediatr**, n.92, Porto Alegre: PUC-RS, 2016. p.230-240.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report. **Euro Surveill**, v.19 n.9, French Polynesia: dez., 2014.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Epidemiological Alert. - Neurological syndrome congenital malformations and zika virus. implications for public health in the americas. Dec, 2015. Washington. OPAS. Disponível

em:http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en Acesso em : 01/04/2016.

_____. Organização Pan-Americana da Saúde. Vírus Zika- incidência e tendências, abr., 2016. Washington: OPAS; 2016. Disponível em <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

_____. Organização Panamericana de Saúde. Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación de virus Zika. Washington: WHO, 2016. Disponível em <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32999>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

_____. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Zika Epidemiológica Atualização - 20 de outubro de 2016. Washington, DC: OPAS / OMS; 2016. Disponível em http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en Acesso em 01/11/2016.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Zika strategic response plan, jun., 2016. Disponível em http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

_____. Organização Mundial de Saúde. Situation report- zika vírus microcephaly guillain-barré syndrome, 27 october 2016. Disponível em: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/27-october-2016/en/> .Acesso em 02/11/2016.

OLIVEIRA, W.K. et al. Aumento da prevalência de microcefalia em crianças nascidas de mulheres que vivem em áreas com transmissão do vírus zika confirmada durante o primeiro trimestre da gravidez. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, n.65, 2016. p. 242-247. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6509e2>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

OPITZ, J.M.; HOLT, M.C. Microcefalia: considerações gerais e ajudas à nosologia. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, n.10, 1990. p.75-204.

PANCHAUD, A. et al. Emerging role of zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes. **Rev. Clin. Microbiol.**, v.29 n.3, jul., 2016. p.659-694.

PAIXÃO, E.S. et al. History, Epidemiology and clinical manifestations of zika: a systematic review. **Am J Public Health.**, v.106 n.4, abr., 2016. p.606-612.

Disponível em <http://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2016.303112>>. Acesso em 23/ 04/ 2016.

RASMUSSEN, S.A. Zika virus and birth defects- reviewing the evidence for causality. **The New England Journal of Medicine**, abr., 2016. Disponível em <http://www.nejm.org>>. Acesso em 05/ 05/ 2016.

REIS, V. **Nota técnica sobre microcefalia e doenças vetoriais relacionadas ao Aedes aegypti**: os perigos das abordagens com larvicidas e nebulizações químicas – fumacê. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2016.

TEIXEIRA, M.G. et al. The epidemic of zika virus–related microcephaly in brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. **Am J Public Saúde**, v.106 n.4, abr., 2016. p.601-605.

WERNECK, J. **A epidemia de zika e as mulheres negras**, 2016. AMNB- Articulação da Mulher Negra Brasileira/ Instituto ODARA. Disponível em <http://institutoodara.org.br/wp-content/uploads/2016/03/Boletim-Zika-AMNB-Jurema-Werneck.pdf> >. Acesso em 04/ 11/ 2016.

VANESSA, V.D.L. et al. Síndrome congênita zika com artrogripose: estudo de série de casos retrospectiva. **B.M.J.**, n. 354, 2016.

ZARA, A. L. S. A. et al . Estratégias de controle do Aedes aegypti: uma revisão. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 25, n. 2, p. 391-404, jun. 2016 .

ANEXO 1 – Tabela Intergrowth-21ST – Circunferência Craniana em cm.

MENINOS

Idade gestacional (semanas+dias)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINOS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17,66	19,22	20,78	22,34	23,90	25,46	27,02
24+1	17,79	19,35	20,91	22,47	24,03	25,59	27,15
24+2	17,92	19,47	21,03	22,59	24,15	25,71	27,27
24+3	18,04	19,60	21,16	22,72	24,28	25,84	27,40
24+4	18,17	19,73	21,29	22,85	24,41	25,97	27,53
24+5	18,30	19,86	21,42	22,98	24,54	26,10	27,66
24+6	18,42	19,98	21,54	23,10	24,66	26,22	27,78
25+0	18,55	20,11	21,67	23,23	24,79	26,35	27,91
25+1	18,68	20,24	21,80	23,36	24,92	26,48	28,04
25+2	18,80	20,36	21,92	23,48	25,04	26,60	28,16
25+3	18,93	20,49	22,05	23,61	25,17	26,73	28,29
25+4	19,06	20,62	22,18	23,74	25,30	26,86	28,42
25+5	19,18	20,74	22,30	23,86	25,42	26,98	28,54
25+6	19,31	20,87	22,43	23,99	25,55	27,11	28,67
26+0	19,44	21,00	22,56	24,12	25,68	27,24	28,80
26+1	19,56	21,12	22,68	24,24	25,80	27,36	28,92
26+2	19,69	21,25	22,81	24,37	25,93	27,49	29,05
26+3	19,82	21,38	22,94	24,50	26,06	27,62	29,18
26+4	19,94	21,50	23,06	24,62	26,18	27,74	29,30
26+5	20,07	21,63	23,19	24,75	26,31	27,87	29,43
26+6	20,20	21,76	23,32	24,88	26,44	28,00	29,56
27+0	20,32	21,88	23,44	25,00	26,56	28,12	29,68
27+1	20,45	22,01	23,57	25,13	26,69	28,25	29,81
27+2	20,58	22,14	23,70	25,26	26,82	28,38	29,94
27+3	20,70	22,26	23,82	25,38	26,94	28,50	30,06
27+4	20,83	22,39	23,95	25,51	27,07	28,63	30,19
27+5	20,96	22,52	24,08	25,64	27,20	28,76	30,32
27+6	21,09	22,65	24,21	25,77	27,33	28,88	30,44
28+0	21,21	22,77	24,33	25,89	27,45	29,01	30,57
28+1	21,34	22,90	24,46	26,02	27,58	29,14	30,70
28+2	21,47	23,03	24,59	26,15	27,71	29,27	30,83
28+3	21,59	23,15	24,71	26,27	27,83	29,39	30,95
28+4	21,72	23,28	24,84	26,40	27,96	29,52	31,08
28+5	21,85	23,41	24,97	26,53	28,09	29,65	31,21
28+6	21,97	23,53	25,09	26,65	28,21	29,77	31,33
29+0	22,10	23,66	25,22	26,78	28,34	29,90	31,46
29+1	22,23	23,79	25,35	26,91	28,47	30,03	31,59
29+2	22,35	23,91	25,47	27,03	28,59	30,15	31,71
29+3	22,48	24,04	25,60	27,16	28,72	30,28	31,84
29+4	22,61	24,17	25,73	27,29	28,85	30,41	31,97
29+5	22,73	24,29	25,85	27,41	28,97	30,53	32,09
29+6	22,86	24,42	25,98	27,54	29,10	30,66	32,22
30+0	22,99	24,55	26,11	27,67	29,23	30,79	32,35

Idade gestacional (semanas + dias)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINOS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
30+1	23,11	24,67	26,23	27,79	29,35	30,91	32,47
30+2	23,24	24,80	26,36	27,92	29,48	31,04	32,60
30+3	23,37	24,93	26,49	28,05	29,61	31,17	32,73
30+4	23,49	25,05	26,61	28,17	29,73	31,29	32,85
30+5	23,62	25,18	26,74	28,30	29,86	31,42	32,98
30+6	23,75	25,31	26,87	28,43	29,99	31,55	33,11
31+0	23,87	25,43	26,99	28,55	30,11	31,67	33,23
31+1	24,00	25,56	27,12	28,68	30,24	31,80	33,36
31+2	24,13	25,69	27,25	28,81	30,37	31,93	33,49
31+3	24,26	25,82	27,38	28,94	30,50	32,06	33,62
31+4	24,38	25,94	27,50	29,06	30,62	32,18	33,74
31+5	24,51	26,07	27,63	29,19	30,75	32,31	33,87
31+6	24,64	26,20	27,76	29,32	30,88	32,44	34,00
32+0	24,76	26,32	27,88	29,44	31,00	32,56	34,12
32+1	24,89	26,45	28,01	29,57	31,13	32,69	34,25
32+2	25,02	26,58	28,14	29,70	31,26	32,82	34,38
32+3	25,14	26,70	28,26	29,82	31,38	32,94	34,50
32+4	25,27	26,83	28,39	29,95	31,51	33,07	34,63
32+5	25,40	26,96	28,52	30,08	31,64	33,20	34,76
32+6	25,52	27,08	28,64	30,20	31,76	33,32	34,88
33+0	26,46	28,07	29,50	30,88	32,29	33,81	35,52
33+1	26,57	28,17	29,60	30,97	32,37	33,88	35,58
33+2	26,68	28,27	29,69	31,05	32,45	33,95	35,64
33+3	26,79	28,37	29,78	31,14	32,53	34,02	35,70
33+4	26,89	28,47	29,88	31,22	32,61	34,09	35,76
33+5	27,00	28,57	29,97	31,31	32,68	34,16	35,83
33+6	27,10	28,66	30,06	31,39	32,76	34,23	35,89
34+0	27,21	28,76	30,14	31,47	32,83	34,30	35,95
34+1	27,31	28,85	30,23	31,55	32,91	34,36	36,00
34+2	27,41	28,94	30,32	31,63	32,98	34,43	36,06
34+3	27,51	29,04	30,40	31,71	33,05	34,50	36,12
34+4	27,60	29,13	30,49	31,79	33,13	34,56	36,18
34+5	27,70	29,22	30,57	31,87	33,20	34,63	36,24
34+6	27,80	29,31	30,65	31,94	33,27	34,69	36,29
35+0	27,89	29,39	30,74	32,02	33,34	34,76	36,35
35+1	27,99	29,48	30,82	32,10	33,41	34,82	36,41
35+2	28,08	29,57	30,90	32,17	33,48	34,88	36,46
35+3	28,17	29,65	30,98	32,24	33,55	34,94	36,52
35+4	28,26	29,74	31,06	32,32	33,62	35,01	36,57
35+5	28,35	29,82	31,14	32,39	33,68	35,07	36,63
35+6	28,44	29,90	31,21	32,46	33,75	35,13	36,68
36+0	28,53	29,99	31,29	32,53	33,82	35,19	36,74
36+1	28,62	30,07	31,36	32,61	33,88	35,25	36,79
36+2	28,70	30,15	31,44	32,68	33,95	35,31	36,85
36+3	28,79	30,23	31,51	32,75	34,01	35,37	36,90
36+4	28,87	30,31	31,59	32,81	34,07	35,43	36,95
36+5	28,96	30,38	31,66	32,88	34,14	35,48	37,00
36+6	29,04	30,46	31,73	32,95	34,20	35,54	37,05

Idade gestacional (semanas + dias)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINOS scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
37+0	29,12	30,54	31,81	33,02	34,26	35,60	37,11
37+1	29,20	30,61	31,88	33,08	34,33	35,66	37,16
37+2	29,28	30,69	31,95	33,15	34,39	35,71	37,21
37+3	29,36	30,76	32,02	33,22	34,45	35,77	37,26
37+4	29,44	30,84	32,09	33,28	34,51	35,83	37,31
37+5	29,52	30,91	32,15	33,34	34,57	35,88	37,36
37+6	29,60	30,98	32,22	33,41	34,63	35,94	37,41
38+0	29,67	31,05	32,29	33,47	34,69	35,99	37,46
38+1	29,75	31,13	32,36	33,53	34,75	36,04	37,51
38+2	29,82	31,20	32,42	33,60	34,80	36,10	37,56
38+3	29,90	31,27	32,49	33,66	34,86	36,15	37,61
38+4	29,97	31,34	32,56	33,72	34,92	36,20	37,65
38+5	30,05	31,40	32,62	33,78	34,98	36,26	37,70
38+6	30,12	31,47	32,68	33,84	35,03	36,31	37,75
39+0	30,19	31,54	32,75	33,90	35,09	36,36	37,80
39+1	30,26	31,61	32,81	33,96	35,14	36,41	37,84
39+2	30,33	31,67	32,87	34,02	35,20	36,46	37,89
39+3	30,40	31,74	32,94	34,08	35,26	36,52	37,94
39+4	30,47	31,81	33,00	34,14	35,31	36,57	37,98
39+5	30,54	31,87	33,06	34,20	35,36	36,62	38,03
39+6	30,61	31,94	33,12	34,25	35,42	36,67	38,08
40+0	30,68	32,00	33,18	34,31	35,47	36,72	38,12
40+1	30,75	32,06	33,24	34,37	35,53	36,77	38,17
40+2	30,81	32,13	33,30	34,42	35,58	36,82	38,21
40+3	30,88	32,19	33,36	34,48	35,63	36,87	38,26
40+4	30,95	32,25	33,42	34,54	35,68	36,91	38,30
40+5	31,01	32,31	33,48	34,59	35,74	36,96	38,35
40+6	31,08	32,38	33,54	34,65	35,79	37,01	38,39
41+0	31,14	32,44	33,59	34,70	35,84	37,06	38,43
41+1	31,21	32,50	33,65	34,75	35,89	37,11	38,48
41+2	31,27	32,56	33,71	34,81	35,94	37,15	38,52
41+3	31,33	32,62	33,76	34,86	35,99	37,20	38,57
41+4	31,40	32,68	33,82	34,92	36,04	37,25	38,61
41+5	31,46	32,73	33,88	34,97	36,09	37,30	38,65
41+6	31,52	32,79	33,93	35,02	36,14	37,34	38,70
42+0	31,58	32,85	33,99	35,07	36,19	37,39	38,74
42+1	31,64	32,91	34,04	35,13	36,24	37,43	38,78
42+2	31,70	32,97	34,10	35,18	36,29	37,48	38,82
42+3	31,76	33,02	34,15	35,23	36,34	37,53	38,87
42+4	31,82	33,08	34,20	35,28	36,39	37,57	38,91
42+5	31,88	33,14	34,26	35,33	36,43	37,62	38,95
42+6	31,94	33,19	34,31	35,38	36,48	37,66	38,99

Fonte: Projeto INTERGROWTH-21st. Disponível em:

<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt>

http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/Preterm/Very_preterm_size_at_birth/

ANEXO 2 – Tabela Intergrowth-21ST – Circunferência Craniana em cm.

MENINAS

Idade gestacional (semanas+dias)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINAS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17,41	18,97	20,53	22,09	23,65	25,21	26,77
24+1	17,54	19,10	20,66	22,22	23,78	25,34	26,90
24+2	17,66	19,22	20,78	22,34	23,90	25,46	27,02
24+3	17,79	19,35	20,91	22,47	24,03	25,59	27,15
24+4	17,92	19,48	21,04	22,60	24,16	25,72	27,28
24+5	18,04	19,60	21,16	22,72	24,28	25,84	27,40
24+6	18,17	19,73	21,29	22,85	24,41	25,97	27,53
25+0	18,30	19,86	21,42	22,98	24,54	26,10	27,66
25+1	18,42	19,98	21,54	23,10	24,66	26,22	27,78
25+2	18,55	20,11	21,67	23,23	24,79	26,35	27,91
25+3	18,68	20,24	21,80	23,36	24,92	26,48	28,04
25+4	18,80	20,36	21,92	23,48	25,04	26,60	28,16
25+5	18,93	20,49	22,05	23,61	25,17	26,73	28,29
25+6	19,06	20,62	22,18	23,74	25,30	26,86	28,42
26+0	19,19	20,75	22,31	23,87	25,43	26,99	28,55
26+1	19,31	20,87	22,43	23,99	25,55	27,11	28,67
26+2	19,44	21,00	22,56	24,12	25,68	27,24	28,80
26+3	19,57	21,13	22,69	24,25	25,81	27,37	28,93
26+4	19,69	21,25	22,81	24,37	25,93	27,49	29,05
26+5	19,82	21,38	22,94	24,50	26,06	27,62	29,18
26+6	19,95	21,51	23,07	24,63	26,19	27,75	29,31
27+0	20,07	21,63	23,19	24,75	26,31	27,87	29,43
27+1	20,20	21,76	23,32	24,88	26,44	28,00	29,56
27+2	20,33	21,89	23,45	25,01	26,57	28,13	29,69
27+3	20,45	22,01	23,57	25,13	26,69	28,25	29,81
27+4	20,58	22,14	23,70	25,26	26,82	28,38	29,94
27+5	20,71	22,27	23,83	25,39	26,95	28,51	30,07
27+6	20,83	22,39	23,95	25,51	27,07	28,63	30,19
28+0	20,96	22,52	24,08	25,64	27,20	28,76	30,32
28+1	21,09	22,65	24,21	25,77	27,33	28,89	30,45
28+2	21,21	22,77	24,33	25,89	27,45	29,01	30,57
28+3	21,34	22,90	24,46	26,02	27,58	29,14	30,70
28+4	21,47	23,03	24,59	26,15	27,71	29,27	30,83
28+5	21,59	23,15	24,71	26,27	27,83	29,39	30,95
28+6	21,72	23,28	24,84	26,40	27,96	29,52	31,08
29+0	21,85	23,41	24,97	26,53	28,09	29,65	31,21
29+1	21,98	23,54	25,09	26,65	28,21	29,77	31,33
29+2	22,10	23,66	25,22	26,78	28,34	29,90	31,46
29+3	22,23	23,79	25,35	26,91	28,47	30,03	31,59
29+4	22,36	23,92	25,48	27,04	28,60	30,16	31,72

Idade gestacional (semanas+dias)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINAS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
24+0	17,41	18,97	20,53	22,09	23,65	25,21	26,77
24+1	17,54	19,10	20,66	22,22	23,78	25,34	26,90
24+2	17,66	19,22	20,78	22,34	23,90	25,46	27,02
24+3	17,79	19,35	20,91	22,47	24,03	25,59	27,15
24+4	17,92	19,48	21,04	22,60	24,16	25,72	27,28
24+5	18,04	19,60	21,16	22,72	24,28	25,84	27,40
24+6	18,17	19,73	21,29	22,85	24,41	25,97	27,53
25+0	18,30	19,86	21,42	22,98	24,54	26,10	27,66
25+1	18,42	19,98	21,54	23,10	24,66	26,22	27,78
25+2	18,55	20,11	21,67	23,23	24,79	26,35	27,91
25+3	18,68	20,24	21,80	23,36	24,92	26,48	28,04
25+4	18,80	20,36	21,92	23,48	25,04	26,60	28,16
25+5	18,93	20,49	22,05	23,61	25,17	26,73	28,29
25+6	19,06	20,62	22,18	23,74	25,30	26,86	28,42
26+0	19,19	20,75	22,31	23,87	25,43	26,99	28,55
26+1	19,31	20,87	22,43	23,99	25,55	27,11	28,67
26+2	19,44	21,00	22,56	24,12	25,68	27,24	28,80
26+3	19,57	21,13	22,69	24,25	25,81	27,37	28,93
26+4	19,69	21,25	22,81	24,37	25,93	27,49	29,05
26+5	19,82	21,38	22,94	24,50	26,06	27,62	29,18
26+6	19,95	21,51	23,07	24,63	26,19	27,75	29,31
27+0	20,07	21,63	23,19	24,75	26,31	27,87	29,43
27+1	20,20	21,76	23,32	24,88	26,44	28,00	29,56
27+2	20,33	21,89	23,45	25,01	26,57	28,13	29,69
27+3	20,45	22,01	23,57	25,13	26,69	28,25	29,81
27+4	20,58	22,14	23,70	25,26	26,82	28,38	29,94
27+5	20,71	22,27	23,83	25,39	26,95	28,51	30,07
27+6	20,83	22,39	23,95	25,51	27,07	28,63	30,19
28+0	20,96	22,52	24,08	25,64	27,20	28,76	30,32
28+1	21,09	22,65	24,21	25,77	27,33	28,89	30,45
28+2	21,21	22,77	24,33	25,89	27,45	29,01	30,57
28+3	21,34	22,90	24,46	26,02	27,58	29,14	30,70
28+4	21,47	23,03	24,59	26,15	27,71	29,27	30,83
28+5	21,59	23,15	24,71	26,27	27,83	29,39	30,95
28+6	21,72	23,28	24,84	26,40	27,96	29,52	31,08
29+0	21,85	23,41	24,97	26,53	28,09	29,65	31,21
29+1	21,98	23,54	25,09	26,65	28,21	29,77	31,33
29+2	22,10	23,66	25,22	26,78	28,34	29,90	31,46
29+3	22,23	23,79	25,35	26,91	28,47	30,03	31,59
29+4	22,36	23,92	25,48	27,04	28,60	30,16	31,72

Idade gestacional (semanas + dias)	INTERGROWTH - Z SCORES (DESVIO-PADRÃO) – PARA MENINAS						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
37+0	28,85	30,24	31,46	32,61	33,80	35,11	36,62
37+1	28,93	30,32	31,52	32,67	33,86	35,16	36,67
37+2	29,01	30,39	31,59	32,73	33,91	35,21	36,71
37+3	29,08	30,46	31,66	32,79	33,97	35,26	36,76
37+4	29,16	30,53	31,72	32,85	34,03	35,31	36,80
37+5	29,23	30,60	31,78	32,91	34,08	35,36	36,85
37+6	29,30	30,66	31,85	32,97	34,13	35,41	36,89
38+0	29,37	30,73	31,91	33,03	34,19	35,46	36,93
38+1	29,45	30,80	31,97	33,08	34,24	35,51	36,98
38+2	29,52	30,86	32,03	33,14	34,29	35,55	37,02
38+3	29,58	30,92	32,09	33,20	34,34	35,60	37,06
38+4	29,65	30,99	32,15	33,25	34,39	35,65	37,10
38+5	29,72	31,05	32,21	33,30	34,44	35,69	37,14
38+6	29,79	31,11	32,27	33,36	34,49	35,74	37,18
39+0	29,85	31,17	32,32	33,41	34,54	35,78	37,22
39+1	29,92	31,23	32,38	33,46	34,59	35,82	37,26
39+2	29,98	31,29	32,43	33,51	34,64	35,87	37,29
39+3	30,04	31,35	32,49	33,56	34,68	35,91	37,33
39+4	30,10	31,41	32,54	33,61	34,73	35,95	37,37
39+5	30,17	31,46	32,59	33,66	34,78	35,99	37,41
39+6	30,23	31,52	32,65	33,71	34,82	36,03	37,44
40+0	30,29	31,57	32,70	33,76	34,86	36,07	37,48
40+1	30,34	31,63	32,75	33,81	34,91	36,11	37,51
40+2	30,40	31,68	32,80	33,85	34,95	36,15	37,55
40+3	30,46	31,74	32,85	33,90	34,99	36,19	37,58
40+4	30,52	31,79	32,90	33,95	35,04	36,23	37,62
40+5	30,57	31,84	32,94	33,99	35,08	36,27	37,65
40+6	30,63	31,89	32,99	34,04	35,12	36,30	37,68
41+0	30,68	31,94	33,04	34,08	35,16	36,34	37,72
41+1	30,73	31,99	33,09	34,12	35,20	36,38	37,75
41+2	30,79	32,04	33,13	34,16	35,24	36,41	37,78
41+3	30,84	32,09	33,18	34,21	35,28	36,45	37,81
41+4	30,89	32,14	33,22	34,25	35,32	36,48	37,84
41+5	30,94	32,18	33,26	34,29	35,35	36,52	37,87
41+6	30,99	32,23	33,31	34,33	35,39	36,55	37,90
42+0	31,04	32,28	33,35	34,37	35,43	36,59	37,93
42+1	31,09	32,32	33,39	34,41	35,46	36,62	37,96
42+2	31,14	32,37	33,43	34,45	35,50	36,65	37,99
42+3	31,18	32,41	33,48	34,49	35,54	36,68	38,02
42+4	31,23	32,45	33,52	34,52	35,57	36,72	38,05
42+5	31,28	32,50	33,56	34,56	35,60	36,75	38,07
42+6	31,32	32,54	33,60	34,60	35,64	36,78	38,10

Fonte: Projeto INTERGROWTH-21st. Disponível em:

<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt>

http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/Preterm/Very_preterm_size_at_birth/

ANEXO 3 – Tabelas OMS - Circunferência Craniana

MENINOS(semanas de vida)

Semanas	-3 DP	-2 DP	-1 DP	0	1 DP	2 DP	3 DP
0	30.7	31.9	33.2	34.5	35.7	37.0	38.3
1	31.5	32.7	33.9	35.2	36.4	37.6	38.8
2	32.4	33.5	34.7	35.9	37.0	38.2	39.4
3	33.0	34.2	35.4	36.5	37.7	38.9	40.0
4	33.6	34.8	35.9	37.1	38.3	39.4	40.6
5	34.1	35.3	36.4	37.6	38.8	39.9	41.1
6	34.6	35.7	36.9	38.1	39.2	40.4	41.6
7	35.0	36.1	37.3	38.5	39.7	40.8	42.0
8	35.4	36.5	37.7	38.9	40.0	41.2	42.4
9	35.7	36.9	38.1	39.2	40.4	41.6	42.8
10	36.1	37.2	38.4	39.6	40.8	41.9	43.1
11	36.4	37.5	38.7	39.9	41.1	42.3	43.4
12	36.7	37.9	39.0	40.2	41.4	42.6	43.7
13	37.0	38.1	39.3	40.5	41.7	42.9	44.0

Fonte: OMS. Perímetro cefálico por idade. Disponível em:

http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/

MENINAS (semanas de vida).

Semanas	-3 DP	-2 DP	-1 DP	0	1 DP	2 DP	3DP
0	30.3	31.5	32.7	33.9	35.1	36.2	37.4
1	31.1	32.2	33.4	34.6	35.7	36.9	38.1
2	31.8	32.9	34.1	35.2	36.4	37.5	38.7
3	32.4	33.5	34.7	35.8	37.0	38.2	39.3
4	32.9	34.0	35.2	36.4	37.5	38.7	39.9
5	33.3	34.5	35.7	36.8	38.0	39.2	40.4
6	33.7	34.9	36.1	37.3	38.5	39.6	40.8
7	34.1	35.3	36.5	37.7	38.9	40.1	41.3
8	34.4	35.6	36.8	38.0	39.2	40.4	41.6
9	34.7	35.9	37.1	38.4	39.6	40.8	42.0
10	35.0	36.2	37.4	38.7	39.9	41.1	42.3
11	35.3	36.5	37.7	39.0	40.2	41.4	42.7
12	35.5	36.8	38.0	39.3	40.5	41.7	43.0
13	35.8	37.0	38.3	39.5	40.8	42.0	43.2

Fonte: OMS. Perímetro cefálico por idade. Disponível em:

http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/

Anexo 4 - Principais achados relacionados à síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika .

A) Alterações mais comuns identificadas durante o pré-natal

Alterações neurológicas em exame de imagem	Dismorfias Faciais	Músculo-articulares	Outros
Microcefalia (tabelas definidoras US já existem, incluindo Intergrowth) Microencefalia Alterações de fossa posterior: dimorfismo de vermis cerebelar Ventriculomegalia (leve, moderado e grave – ex vacum), hidrocefalia Calcificações cerebrais disseminadas Sinéquias , Disgenesia de corpo caloso Esquizencefalia / porencefalia Afilamento do córtex Occipital proeminente	Desproporção craniofacial: Face plana Microftalmia Retrognatia Hipotelorismo Redundância de pele no couro cabeludo	Posição viciosa das mãos e dos pés (proxy de artrogripose)	Alteração do volume amniótico (polidrâmio)

B) Alterações mais comuns identificadas ao nascer e dentro do primeiro mês de vida

Alterações em exame de imagem	Alterações na visão ou audição	Alterações neurossensoriais	Achados clínicos dismorfológicos
Calcificações cerebrais Distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral Predomínio fronto parietais do espessamento cortical Polimicrogiria Simplificação do padrão de giração / sulcação cerebral Ventriculomegalia / Dilatação ventricular	Alterações no mapeamento de retina Lesão do epitélio retiniano, pigmentary findings Lesões circulares atróficas da retina Alterações de Nervo Óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar) Alteração	Alterações do tônus muscular Alteração de postura Exagero dos reflexos primitivos Hiperexcitabilidade Hiperirritabilidade Crises epilépticas Dificuldade de sucção e deglutição Disfagia Alterações de Fundoscopia (retina e nervo óptico)	Microcefalia (-2 dp) Desproporção craniofacial Deformidade articulares e de membro

Alteração do padrão de fossa posterior Hipoplasia de tronco cerebral, cerebello, corpo caloso	da função visual Avaliação da Função Auditiva Emissões otoacústicas BERA	Movimentos oculares anormais	
--	--	------------------------------	--

c) Alterações mais comuns identificadas após o primeiro mês de vida

Alterações Físicas	Alterações Funcionais	Alterações neurossensoriais
<p>Mais frequente Desproporção craniofacial Alteração de PC/hidrocefalia pela expansão da fontanela anterior Visuais (desatenção visual/ estrabismo manifestos/nistagmo) Hipertonia Luxação congênita de quadril</p> <p>Frequente Alterações auditivas (perda auditiva sensório-neural uni ou bilateral)</p> <p>Raramente Microftalmia Alteração em genitália - criptorquidia / hipospádia</p>	<p>Mais frequente RGE/disfagia Epilepsia/espasmos Irritabilidade Alterações visuais Hipertonia/persistência dos reflexos arcaicos (RTCA)</p> <p>Frequente Alterações auditivas (perda auditiva sensório-neural uni ou bilateral)</p>	<p>Mais frequente Alterações estruturais do SNC (calcificação, distorções do corpo caloso e ventriculomegalia) Alterações do BERA/ EOA (tira da lista de alteração muito comum, necessidade de fazer o BERA) Alterações no mapeamento de Retina/ reflexo olho vermelho / Foto documentação digital da retina (RetCam)</p> <p>Raramente Catarata Glaucoma Microftalmia Coloboma</p>

Fonte: Ministério da Saúde - *Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional*, dezembro , 2016.

Links para Curriculum Lattes dos pesquisadores

- Maria da Conceição Nascimento Costa - orientadora

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6589923900560372>

- Meire da Silva Pereira Rodrigues - mestrande

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3799910387940494>