

Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016

doi: 10.5123/S1679-49742018000200014

Congenital syndrome associated with Zika virus infection among live births in Brazil: a description of the distribution of reported and confirmed cases in 2015-2016

Síndrome congênito asociado a la infección por el virus de Zika en los nacidos vivos en Brasil: descripción de la distribución de los casos notificados y los que se confirmó en 2015-2016

Giovanny Vinícius Araújo de França¹ –  orcid.org/0000-0002-7530-2017

Vaneide Daciane Pedi¹

Márcio Henrique de Oliveira Garcia¹

Greice Madeleine Ikeda do Carmo¹

Mariana Bertol Leal²

Leila Posenato Garcia³

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

²Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Brasília, DF, Brasil

³Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Diretoria de Estudos e Políticas Sociais, Brasília, DF, Brasil

Resumo

Objetivo: descrever a distribuição temporal e espacial dos casos notificados e confirmados de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) em nascidos vivos no Brasil, no período 2015-2016. **Métodos:** estudo descritivo com dados do Registro de Eventos em Saúde Pública, incluindo casos nascidos em 2015 ou 2016 e notificados entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 2/2017. **Resultados:** foram analisadas 9.953 notificações, das quais 2.018 (20,3%) foram confirmadas para relação com infecção congênita e 2.819 (28,3%) continuavam em investigação na semana 2/2017; 404 (4,1%) das 9.953 notificações apresentavam confirmação laboratorial para o vírus Zika; o coeficiente de prevalência de casos confirmados para SCZ foi de 3,8/10 mil nascidos vivos em 2015 e 3,1/10 mil nascidos vivos em 2016. **Conclusão:** um quinto das notificações do período foi confirmada como SCZ, reforçando sua relevância como problema de Saúde Pública; esforços na confirmação diagnóstica da síndrome devem ser priorizados.

Palavras-chave: Infecção pelo Zika Vírus; Zika Vírus; Microcefalia; Epidemias; Epidemiologia Descritiva.

Endereço para correspondência:

Giovanny Vinícius Araújo de França – Setor de Rádio e Televisão Norte 701, Via W5 Norte, Edifício PO700, 7º andar, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040

E-mail: giovanny.franca@saude.gov.br



Introdução

A síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) compreende um conjunto de sinais e sintomas apresentados por crianças nascidas de mães infectadas por esse vírus durante a gestação.¹ A microcefalia, definida como 'perímetro cefálico (PC) abaixo de -2 desvios-padrão para idade e sexo de acordo com curvas de referência' é a manifestação mais marcante dessa síndrome. A SCZ também pode incluir alterações oculares, desproporção craniofacial e algumas deformidades articulares e de membros, mesmo que na ausência de microcefalia.² Ainda não se conhecem completamente o espectro e as consequências da SCZ para a saúde e a esperança de vida das crianças acometidas, embora seja notável a gravidade dos casos, com evidência de prejuízos ao crescimento e desenvolvimento infantil.³⁻⁵

Evidências produzidas no âmbito da vigilância epidemiológica nacional, agregadas a resultados de estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, possibilitaram, em curto período de tempo, comprovar que a infecção pelo vírus Zika em gestantes causava microcefalia e outras malformações congênitas.

A literatura científica desconhecia o potencial teratogênico do vírus Zika até a ocorrência da epidemia no Brasil.⁶ Em 22 de outubro de 2015, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco notificou e solicitou apoio à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde para realizar as investigações iniciais de 26 casos de crianças com microcefalia. Inicialmente, a microcefalia era definida como PC inferior a 33cm para ambos os sexos. Por se tratar de evento raro, ao ser comparado com o perfil clínico e epidemiológico da microcefalia no estado, concluiu-se que se tratava de evento de importância para a Saúde Pública estadual.

Em 11 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil (Portaria nº 1.813/2015) e notificou o fato à Organização Pan-

-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS).^{7,8}

Em 1º de fevereiro de 2016, a OMS declarou que o *cluster* de casos de microcefalia e outros distúrbios neurológicos relatados no Brasil, após uma situação semelhante observada na Polinésia Francesa em 2014, constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), sob o marco do Regulamento Sanitário Internacional (RSI).⁹

O ineditismo e a gravidade da situação epidemiológica em tela, aliados à declaração da ESPIN e ESPII, motivaram a articulação de uma resposta rápida, nos cenários nacional e internacional. Como resultado, evidências produzidas no âmbito da vigilância epidemiológica nacional, agregadas a resultados de estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, possibilitaram, em curto período de tempo, comprovar que a infecção pelo vírus Zika em gestantes causava microcefalia e outras malformações congênitas.¹⁰⁻¹²

O consenso sobre a implicação do vírus Zika na causalidade da SCZ foi extremamente relevante. Porém, este achado não excluiu a necessidade de novas investigações, tampouco o contínuo trabalho da vigilância e da atenção à saúde na detecção e acompanhamento dos casos. Não obstante as ações realizadas pelo Ministério da Saúde, Secretarias de Estado e Municipais de Saúde, e por outros setores do governo e da sociedade, a epidemia do vírus Zika espalhou-se por todas as grandes regiões brasileiras.¹³

O presente estudo objetivou descrever a distribuição temporal e espacial dos casos notificados e confirmados de SCZ em nascidos vivos no Brasil, no período 2015-2016.

Métodos

Realizou-se estudo descritivo com dados do Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia (RESP-Microcefalia) –, instituído pelo Ministério da Saúde em 19 de novembro de 2015, no âmbito da ESPIN.¹⁴ Trata-se de um formulário eletrônico elaborado para notificação de todos os casos e óbitos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. Além das notificações de nascidos vivos, são registrados no RESP-Microcefalia casos suspeitos envolvendo fetos, abortos e natimortos. Apesar de disponibilizado em novembro de 2015, o RESP permitiu o registro de casos nascidos

anteriormente, a partir de 1º de janeiro de 2015, e que se enquadrassem nas definições vigentes à época.

Neste estudo, foram incluídos apenas os nascidos vivos nos anos de 2015 e 2016, notificados no RESP-Microcefalia entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 2/2017 (8/11/2015 a 14/01/2017). Os dados foram extraídos no dia 18 de janeiro de 2017, às 10h (horário de Brasília).

Entre 2015 e 2016, diferentes definições de caso para notificação foram adotadas ao longo da epidemia:¹⁵

- a) 17 de novembro de 2015 a 12 de dezembro de 2015: recém-nascido pré-termo com PC menor ou igual ao percentil 3 na curva de Fenton¹⁶ segundo idade gestacional ao nascer e sexo; recém-nascido a termo ou pós-termo com PC menor ou igual a 33cm para ambos os sexos.
- b) 13 de dezembro de 2015 a 12 de março de 2016: recém-nascido pré-termo com PC menor ou igual ao percentil 3 na curva de Fenton¹⁶ segundo idade gestacional ao nascer e sexo; recém-nascido a termo ou pós-termo com PC menor ou igual a 32cm para ambos os sexos.
- c) 13 de março de 2016 a 31 de dezembro de 2016:¹⁷ recém-nascido pré-termo com PC inferior a -2 desvios-padrão para idade gestacional ao nascer e sexo de acordo com a referência do Intergrowth;¹⁸ recém-nascido a termo ou pós-termo com PC inferior a -2 desvios-padrão para idade gestacional ao nascer e sexo, de acordo com a referência da OMS.¹⁹

Para confirmação dos casos, foram realizadas investigações epidemiológicas sob responsabilidade das equipes de vigilância das Secretarias de Estado e Municipais de Saúde, a partir da revisão de prontuários, entrevistas com os responsáveis pela criança, avaliação clínica, realização de exames de imagem e laboratoriais, em atendimento às orientações do Ministério da Saúde.¹⁷ Na classificação final, foram considerados os resultados de exames de imagem e laboratoriais específicos para o vírus Zika, assim como para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus (STORCH), descritos na literatura como infecções que, comumente, causam anomalias congênitas.²⁰ As definições adotadas para confirmação dos casos foram:¹⁷

- Caso confirmado por critério laboratorial para Zika: caso notificado que apresente diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para vírus Zika, identificado em amostras do recém-nascido e/ou da mãe.
- Caso confirmado por critério laboratorial para STORCH: caso notificado que apresente diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para sífilis, toxoplasmose, rubé-

ola, citomegalovírus ou vírus da herpes simples, identificado em amostras do recém-nascido e/ou da mãe.

- Caso confirmado por exame de imagem: caso notificado que apresente alterações sugestivas de infecção congênita por qualquer método de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde,¹ sem resultados laboratoriais.

Neste estudo, foram considerados como casos confirmados de SCZ apenas aqueles com evidência laboratorial para Zika e/ou exames de imagem sugestivos de infecção congênita por esse vírus, excluídos os casos com confirmação laboratorial para ao menos uma das STORCH. Também foram excluídos pelo estudo os casos sem informação válida sobre a data de nascimento.

As séries temporais mensais de casos notificados e confirmados no período 2015-2016 foram descritas para o Brasil e suas grandes regiões nacionais. Foram calculados os coeficientes de prevalência (por 10 mil nascidos vivos) de casos notificados e confirmados no país, grandes regiões e Unidades da Federação (UF). Considerou-se como numerador o número anual de casos notificados/confirmados registrados no RESP-Microcefalia, e como denominador a média de nascimentos por região ou UF no período 2010-2014, de acordo com o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc).²¹ Optou-se por utilizar a média de nascimentos no denominador, considerando-se que os dados do Sinasc para o ano de 2016 ainda não estavam disponíveis.

As análises foram realizadas utilizando-se o *software* Stata versão 13.0 (StataCorp. 2013). Os coeficientes de prevalência de casos notificados e confirmados foram mapeados separadamente, por UF, para 2015 e 2016, utilizando-se o *software* Quantum GIS.

Para realização deste estudo, foi extraído do RESP-Microcefalia um banco de dados anonimizado, ou seja, sem apresentação de variáveis que permitissem a identificação dos indivíduos e suas famílias. Apenas o primeiro autor teve acesso ao banco de dados, sendo responsável pelas análises. Os demais autores consultaram tão somente os resultados consolidados. O estudo foi realizado no âmbito das ações de vigilância epidemiológica desenvolvidas por profissionais do Ministério da Saúde, no contexto da ESPIN; portanto, o projeto não foi passível de registro e avaliação pelo sistema de Comitês de Ética em Pesquisa, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP), conforme define a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016.

Resultados

Foram notificados no RESP-Microcefalia 10.200 casos suspeitos de SCZ entre nascidos vivos no período 2015-2016; desses casos, 138 (1,4% do total) foram confirmados laboratorialmente para ao menos uma STORCH. Estes casos foram excluídos desta análise, assim como aqueles que não apresentavam informação válida para a data de nascimento (n=109; 1,1%) (Figura 1).

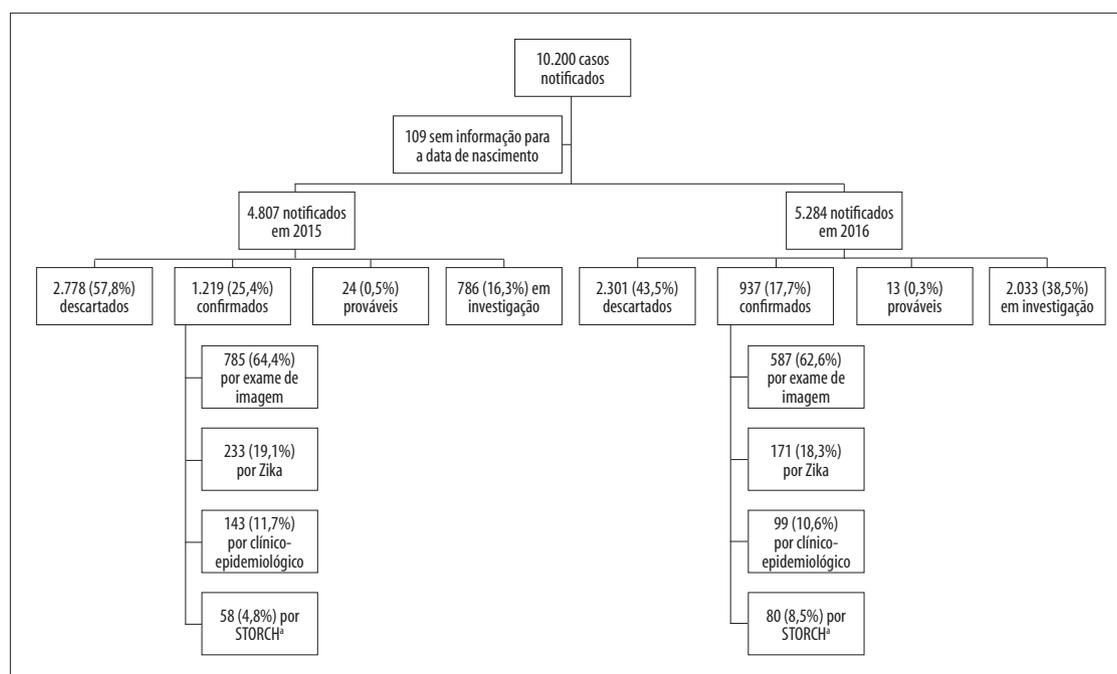
Do total de notificações incluídas no estudo (n=9.953), 2.819 (28,3%) permaneciam em investigação na semana 2/2017, a maioria delas referentes a nascidos em 2016 (72,1%; dados não apresentados em tabela). Entre os 2.018 casos confirmados de SCZ nascidos em 2015-2016, 404 (20,0%) apresentavam evidência laboratorial para o vírus Zika. Dos 4.749 casos notificados nascidos em 2015, 1.161 (24,4%) foram confirmados laboratorialmente para o vírus Zika ou apresentaram exame de imagem com alterações sugestivas de infecção congênita, enquanto a mesma proporção para as notificações de 2016 foi de 16,5% (857/5.204).

O coeficiente de prevalência de SCZ, considerando-se apenas os casos confirmados, foi de 3,8 por 10 mil nascidos vivos em 2015 e de 3,1 por 10 mil nascidos

vivos em 2016, sendo maior na região Nordeste em ambos os anos (12,6 em 2015 e 7,1 em 2016). Observa-se um aumento nos coeficientes de prevalência em 2016 para as regiões Centro-Oeste (de 1,1 para 3,7) e Norte (de 0,4 para 1,4), quando comparados aos mesmos coeficientes para o ano de 2015 (Tabela 1).

A Figura 2 apresenta a distribuição das notificações de nascidos vivos para os anos de 2015 e 2016, bem como os casos confirmados para o período, por mês de nascimento. Observou-se um pico de notificações no mês de novembro de 2015, com posterior redução até abril de 2016. Então, observou-se uma estabilização no número mensal de notificações até o mês de agosto, quando voltaram a cair. O número de casos confirmados acompanhou a curva de notificações, com pico nos meses de novembro e dezembro de 2015. Analisando-se a distribuição acumulada, encontra-se um aumento das notificações a partir de outubro de 2015, com um incremento acelerado até março de 2016, quando se nota uma diminuição do incremento mensal.

Um terço dos municípios brasileiros (33,2%) apresentou pelo menos um caso suspeito notificado; menos da metade desses municípios apresentaram casos



a) STORCH: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus.

Figura 1 – Distribuição dos casos notificados de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos, segundo ano de nascimento, classificação final e critério de confirmação, Brasil, 2015-2016

Tabela 1 – Distribuição dos casos notificados e confirmados de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos, segundo ano de nascimento, região e Unidade da Federação de residência da mãe, Brasil, 2015-2016

Região/ Unidade da Federação	2015					2016				
	Casos notificados		Casos confirmados			Casos notificados		Casos confirmados		
	n	n	%	Coefficiente de prevalência ^a	% por laboratório	n	n	% do total notificado	Coefficiente de prevalência ^a	% por laboratório
Centro-Oeste	251	28	11,2	1,1	17,9	386	81	21,0	3,7	43,2
Distrito Federal	12	2	16,7	0,3	50,0	55	8	14,5	1,6	25,0
Goiás	65	5	7,7	0,6	40,0	139	22	15,8	3,0	86,4
Mato Grosso	166	19	11,4	3,4	5,3	149	30	20,1	5,9	23,3
Mato Grosso do Sul	8	2	25,0	0,5	50,0	43	21	48,8	5,0	33,3
Nordeste	3.969	1.071	27,0	12,6	21,0	2.651	555	20,9	7,1	14,8
Alagoas	162	25	15,4	4,8	0,0	195	58	29,7	12,5	0,0
Bahia	704	232	33,0	11,4	6,5	734	163	22,2	8,4	6,1
Ceará	263	43	16,3	3,2	25,6	288	61	21,2	4,9	24,6
Maranhão	168	81	48,2	7,0	2,5	128	59	46,1	5,6	22,0
Paraíba	719	94	13,1	16,0	17,0	192	80	41,7	14,6	28,8
Pernambuco	1.345	332	24,7	22,7	48,5	828	64	7,7	4,9	28,1
Piauí	118	65	55,1	12,6	3,1	71	28	39,4	5,7	–
Rio Grande do Norte	313	99	31,6	20,0	3,0	128	15	11,7	3,6	–
Sergipe	177	100	56,5	27,6	15,0	87	27	31,0	8,3	11,1
Norte	120	12	10,0	0,4	16,7	379	58	15,3	1,9	24,1
Acre	9	–	–	–	–	42	1	2,4	0,6	100,0
Amapá	4	2	50,0	1,2	–	8	3	37,5	1,8	–
Amazonas	3	–	–	–	–	54	24	44,4	3,2	20,8
Pará	13	2	15,4	0,1	100,0	99	6	6,1	0,5	100,0
Rondônia	10	5	50,0	1,8	–	35	7	20,0	2,7	14,3
Roraima	1	1	100,0	0,9	–	29	11	37,9	10,1	9,1
Tocantins	80	2	2,5	0,8	–	112	6	5,4	2,6	–
Sudeste	379	48	12,7	0,4	2,1	1.621	161	9,9	1,4	24,2
Espírito Santo	54	2	3,7	0,4	–	156	16	10,3	3,2	50,0
Minas Gerais	33	–	–	–	–	217	15	6,9	0,6	6,7
Rio de Janeiro	150	42	28,0	1,8	2,4	616	103	16,7	4,8	14,6
São Paulo	142	4	2,8	0,1	–	632	27	4,3	0,5	55,6
Sul	30	2	6,7	0,0	–	167	2	1,2	0,1	50,0
Paraná	16	–	–	–	–	30	1	3,3	0,1	100,0
Rio Grande do Sul	13	2	15,4	0,1	–	131	–	0,0	0,0	–
Santa Catarina	1	–	–	–	–	6	1	16,7	0,1	–
Brasil	4.749	1.161	24,4	3,8	20,1	5.204	857	16,5	3,1	20,0

a) Coeficiente de prevalência: número de casos por 10 mil nascidos vivos.

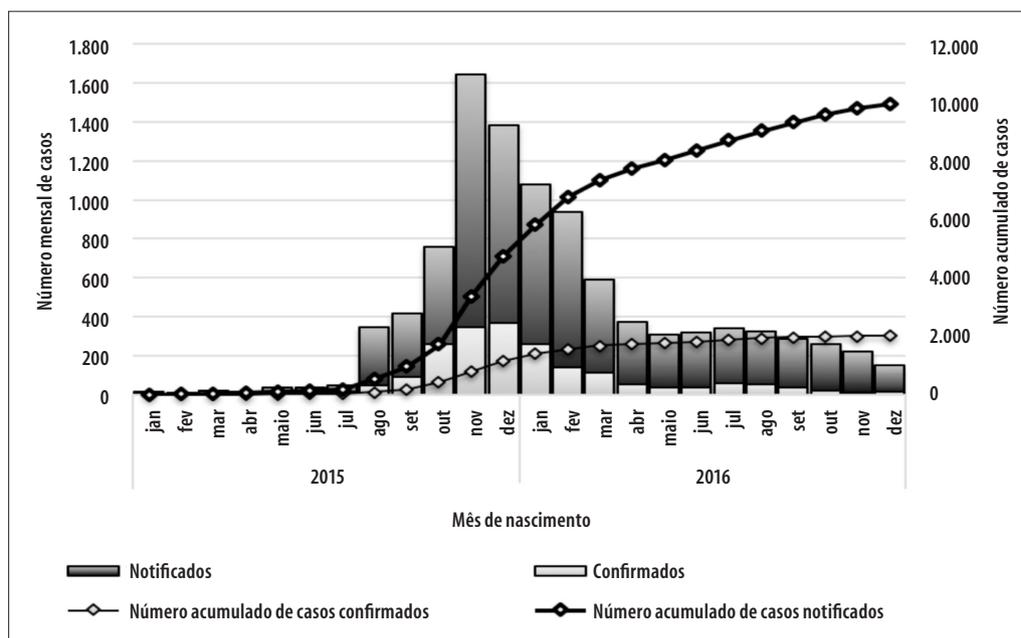


Figura 2 – Distribuição mensal e acumulada dos casos notificados e confirmados de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos, segundo mês de nascimento, região e Unidade da Federação de residência da mãe, Brasil, 2015-2016

confirmados (40,8%). A região Nordeste concentrou maior número de municípios com casos e óbitos, notificados e confirmados, afetando 1.049 (58,5%) dos 1.794 municípios da região. A maioria dos casos notificados concentrou-se na região Nordeste do país (65,7%), seguida das regiões Sudeste (20,6%) e Centro-Oeste (6,5%). Os cinco estados com maior número de casos notificados foram Pernambuco (21,3%), Bahia (14,3%), Paraíba (9,0%), São Paulo (8,1%) e Rio de Janeiro (7,8%) (dados não apresentados em tabela).

A distribuição dos casos notificados e confirmados de SCZ em nascidos vivos, por mês de nascimento e região de residência da mãe, é apresentada na Figura 3. O Nordeste foi a região com maior número de notificações mensais de casos suspeitos nascidos entre os meses de agosto de 2015 e maio de 2016, assim como de casos confirmados no mesmo período. A maioria das demais regiões mantiveram um número similar de notificações mensais, ao longo desse período; a exceção coube à região Sudeste, onde se verificou aumento no número de notificações a partir de dezembro de 2015, embora sem incremento no número de casos confirmados.

Em 2015, observou-se coeficiente de prevalência de notificações igual ou superior a 20 casos por 10

mil nascidos vivos na maioria dos estados da região Nordeste, bem como nos estados de Mato Grosso e Tocantins (Figura 4). Para o mesmo ano, os estados do Rio Grande do Norte, Pernambuco e Sergipe apresentaram 20 ou mais casos confirmados por 10 mil nascidos vivos, enquanto os estados do Piauí, Paraíba e Bahia referiram coeficientes de prevalência de casos confirmados na faixa de 10 a 19 casos por 10 mil nascidos vivos.

Em 2016, todos os estados do Nordeste apresentaram coeficientes de prevalência de casos notificados ≥ 20 casos por 10 mil nascidos vivos, assim como os estados do Acre, Roraima, Tocantins, Goiás, Mato Grosso, Espírito Santo e Rio de Janeiro. Para o mesmo ano, os casos confirmados apresentaram os coeficientes mais elevados (na faixa de 10 a 19 casos por 10 mil nascidos vivos) nos estados da Paraíba e Alagoas, na região Nordeste, e Roraima na região Norte (Figura 4).

Discussão

O presente estudo apresentou a distribuição dos casos notificados e confirmados de SCZ em território nacional desde a emergência da epidemia, em agosto de 2015, atravessando o pico epidêmico no último

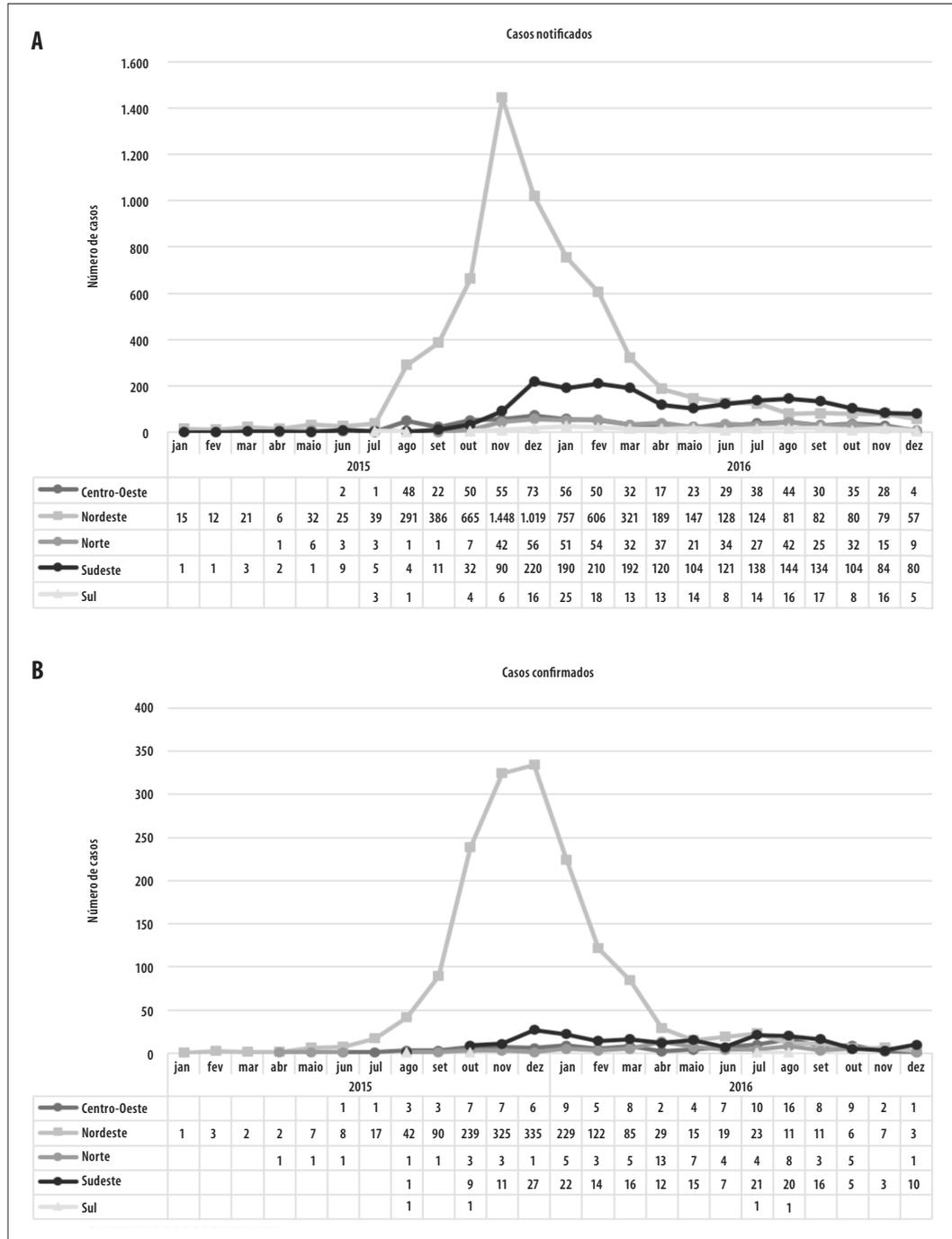


Figura 3 – Distribuição mensal dos casos notificados (A) e confirmados (B) de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos, segundo mês de nascimento e região de residência da mãe, Brasil, 2015-2016

bimestre do mesmo ano e cobrindo seu declínio até o final do ano seguinte. A região Nordeste acusou a maior prevalência de casos, seguida pelas regiões Centro-Oeste e Norte.

Evidenciou-se o curto período entre a emergência e o declínio da epidemia, com posterior manutenção de um baixo número de casos novos de SCZ ao longo de 2016. Esse comportamento da SCZ é consistente com a característica “explosiva” da epidemia da doença pelo vírus Zika, previamente observada no Sudeste Asiático.²² Estima-se que, aproximadamente, três quartos dos pouco menos de 7.500 habitantes da ilha Yap, na Micronésia, foram infectados pelo vírus Zika

durante o surto ocorrido em 2007, surto esse que desapareceu em três meses, sem registro de internações ou óbitos relacionados à doença. No surto ocorrido na Polinésia Francesa em 2013-2014, mais de 32 mil habitantes (12% da população do país) buscaram os serviços de saúde ao apresentarem sintomas clínicos sugestivos da infecção.²³

No Brasil, a região Nordeste concentrou o maior número de casos de SCZ, indicando ser, provavelmente, o local de entrada do vírus no país.²⁴ Cabe lembrar, também, que o Brasil, desde a década de 1940, tem sido palco de epidemias provocadas por dengue. No entanto, foi na década de 1980 que se observou a mais

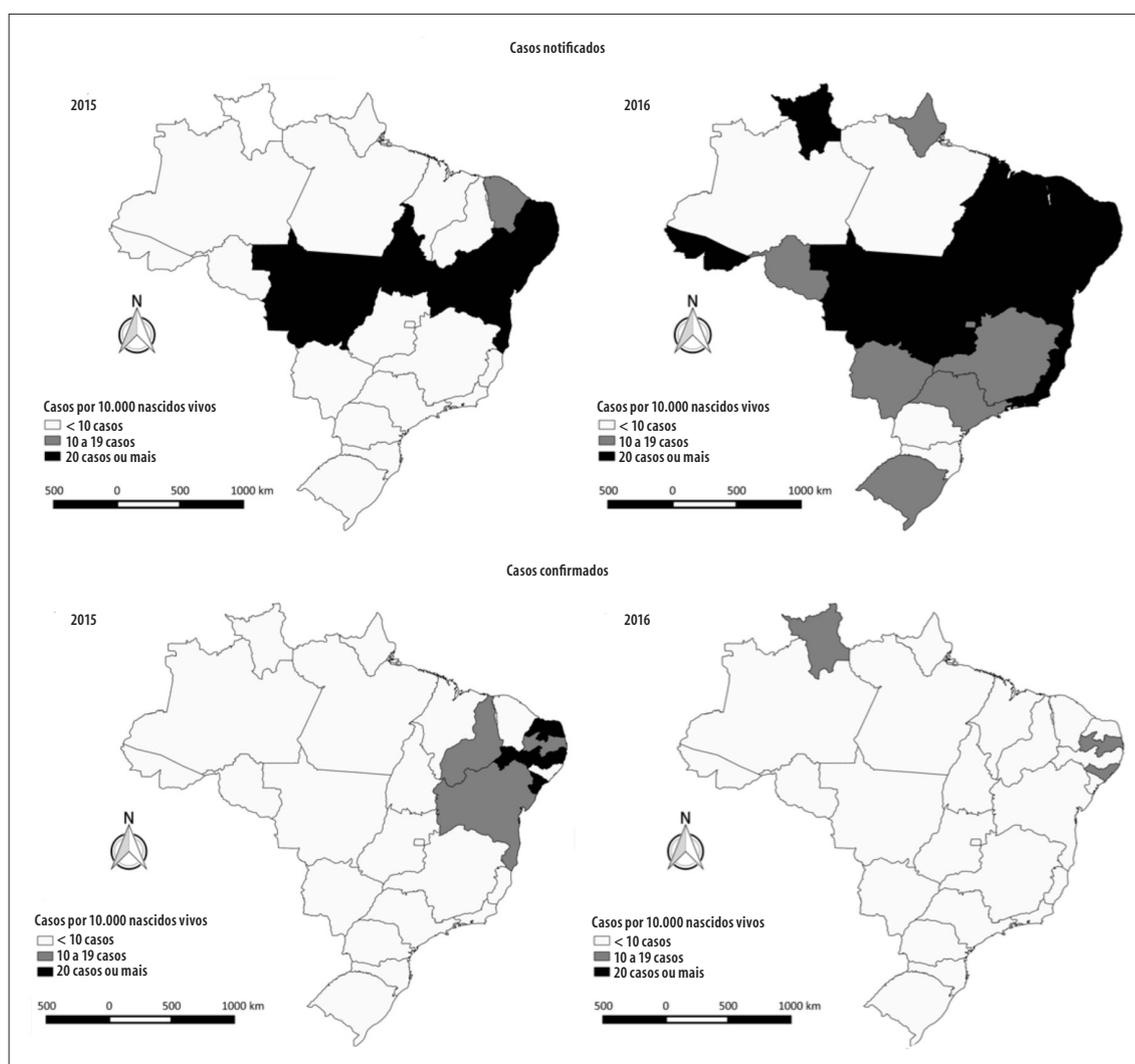


Figura 4 – Distribuição espacial dos coeficientes de prevalência (por 10 mil nascidos vivos) de casos notificados e confirmados de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos, segundo ano de nascimento e Unidade da Federação de residência da mãe, Brasil, 2015-2016

intensa circulação dos quatro sorotipos daquele vírus. Historicamente, estados das regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste têm sido responsáveis pelas maiores incidências de casos de dengue. Em 2014, 15,3% (n=90.192) dos casos prováveis de dengue registrados no país foram de residentes na região Nordeste.²⁵

A presença do vetor *Aedes aegypti*, aliada a condições ambientais favoráveis a sua proliferação, possibilitaram a transmissão dos vírus da dengue, chikungunya, e logo do vírus Zika. Nesse contexto, estudo sobre dados do Sinasc revelou maiores coeficientes de prevalência de microcefalia entre nascidos vivos de mães com baixa escolaridade, cor da pele/raça negra e solteiras, características marcadoras de condições socioeconômicas mais baixas.²⁶

As ações de prevenção e controle da febre pelo vírus Zika realizadas no Brasil, principalmente focadas no combate ao *A. aegypti*, podem ter contribuído para a diminuição do número de nascidos vivos com SCZ observado ao longo do ano de 2016, e em 2017.²⁷ Concomitantemente à declaração da situação de ESPIN em novembro de 2015, foi acionado o Grupo Estratégico Interministerial de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional. No mês seguinte, foi instituída a Sala Nacional de Coordenação e Controle para o enfrentamento das doenças transmitidas pelo *A. aegypti*. Também foram implantadas salas estaduais em todas as UF, com participação de representantes do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde, além de outros setores, como Educação, Defesa Civil, Forças Armadas e Assistência Social.²⁸

Entre as ações realizadas pelo Ministério da Saúde com o objetivo de imprimir mais celeridade às investigações e conclusão dos casos, destaca-se a implementação da Estratégia de Ação Rápida para o Fortalecimento da Atenção à Saúde e da Proteção Social de Crianças com Microcefalia, por meio da Portaria Interministerial nº 405, de 15 de março de 2016, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e do Sistema Único de Assistência Social (SUAS). Nos meses de março a outubro de 2016, foram realizados mutirões em diferentes serviços de referência para diagnóstico, possibilitando o encerramento das investigações epidemiológicas sobre um número substancial de casos e melhor encaminhamento para continuidade do cuidado nos pontos de atenção à saúde.²⁸

Algumas limitações do presente estudo precisam ser consideradas, para adequada interpretação de

seus achados. Primeiramente, a maioria dos casos confirmados foram concluídos com base em sinais observados mediante exames de imagem indicativos de alterações relacionadas a infecções congênitas, embora não específicas para o vírus Zika. As alterações mais descritas eram as calcificações e ventriculomegalia, utilizadas para confirmação sem identificação etiológica porque não são alterações patognômicas para a SCZ.¹⁵ Em dezembro de 2016, com a publicação do documento de 'Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública',¹ disponibilizou-se um compilado de sinais e sintomas relacionados à SCZ, constantes de um consenso de especialistas construído em reunião realizada na cidade do Recife, Pernambuco, pela OPAS/OMS. Essa publicação permitiu uma melhor caracterização dos achados morfofisiológicos e neurológicos considerados para notificação dos casos suspeitos. Contudo, lacunas importantes no conhecimento a respeito das consequências da infecção congênita pelo vírus Zika permanecem, impossibilitando, até agora, uma caracterização definitiva da SCZ.

As limitações laboratoriais para confirmação dos casos foram e continuam sendo desafios importantes para uma investigação mais eficiente dos casos. Inicialmente, a confirmação laboratorial dos casos somente era possível por meio de *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR), com a detecção e diferenciação do RNA viral. A maior dificuldade, entretanto, encontrava-se na restrição de tempo para a coleta de material biológico necessário à realização do teste, dado o curto período de viremia. Desta forma, a obtenção de um resultado negativo não descartava a ocorrência da infecção, dado que o material para exame poderia não ter sido coletado no intervalo de tempo oportuno. Durante a emergência, houve a introdução do teste rápido para Zika como parte do rastreamento mas, por conta desses testes deverem ser confirmados por meio de sorologia, não poderiam ser utilizados para confirmação diagnóstica da SCZ. Desafios persistem quanto à validade dos testes existentes, especialmente do teste rápido e dos *kits* comerciais para realização de testes sorológicos.

Ao longo da ESPIN, foram adotadas diferentes definições de caso para notificação e classificação final dos casos, previamente apresentadas aqui. Essas mudanças, por si sós, dificultam o entendimento da real curva epidêmica, uma vez que o maior número

de casos suspeitos notificados no final de 2015 pode ser – ainda que parcialmente – explicado pela maior sensibilidade dos critérios de notificação, ao incluírem recém-nascidos que não se enquadrariam na definição internacional de microcefalia. Contudo, a adoção de definições mais sensíveis, inicialmente, permitiu a identificação de recém-nascidos que não apresentavam microcefalia, de acordo com a definição internacional, mas que tinham alterações do sistema nervoso central em decorrência da infecção pelo vírus Zika. Além disso, tais mudanças refletem o caráter dinâmico da emergência e a participação ativa dos especialistas na construção e atualização dos protocolos de vigilância, especialmente por pesquisadores brasileiros, à medida que se apresentavam novas evidências científicas.

Entre os pontos positivos da resposta à ESPIN, destaca-se a rápida implementação do RESP-Microcefalia, possibilitando o registro da notificação, investigação e conclusão dos casos em todo o território nacional. Essa medida foi fundamental para a adesão dos estados, responsáveis pela gestão dos dados. Ademais, a integração de ações da vigilância e atenção à saúde ao longo da ESPIN possibilitou a produção de respostas mais eficientes, tanto para o diagnóstico situacional como para uma resposta institucional diante da emergência. As informações produzidas foram imprescindíveis para a melhor compreensão das manifestações da infecção pelo vírus Zika e suas potenciais consequências.²⁹

Ressalta-se que este estudo apresenta a maior série de casos já publicada, oferecendo informações complementares àquelas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde regularmente, em seus boletins epidemiológicos. Outrossim, a exclusão dos casos confirmados

para outras STORCH da análise permitiu alcançar uma maior especificidade no que se refere à SCZ, na comparação com estudos prévios.

Os achados deste trabalho reforçam a importância da síndrome congênita pelo vírus Zika como grave problema de Saúde Pública, que ainda impõe desafios à investigação de quase um terço dos casos notificados em 2015-2016. Diante do desconhecimento sobre o vírus Zika e suas consequências, os resultados apresentados reforçam a necessidade de uma vigilância ativa e constante, especialmente da síndrome congênita a ele associada.

Agradecimentos

Os autores agradecem às Secretarias de Estado e Municipais de Saúde dos 26 estados brasileiros e do Distrito Federal, especialmente às equipes de vigilância e atenção, bem como aos membros da Rede dos Centros de Informação Estratégica em Vigilância em Saúde (CIEVS), que não mediram esforços para realizar a notificação e investigação dos casos notificados, desempenhando um papel fundamental no enfrentamento da ESPIN.

Contribuição dos autores

França GVA e Garcia LP participaram da concepção e delineamento do estudo. França GVA, Garcia LP, Pedi VD, Carmo GMI, Leal MB e Garcia MHO realizaram a análise e interpretação dos resultados, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e declararam-se responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). 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: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2018 mar 14]. 158 p. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
2. Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horovitz DD, Pessoa AL, França GV, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Apr;173(4):841-57.
3. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016 Jun;94(6):406–A.

4. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, Linden V, Silva PFS. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saúde Pública*. 2016 jul;32(7):e00047716.
5. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017 Mar;171(3):288-95.
6. Oliveira WK, Cortez-Escalante J, Oliveira WTGHD, Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar;65(9):242-7.
7. 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]. 2016 [cited 2017 Sep 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>
8. World Health Organization. International health regulations [Internet]. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2018 Mar 14]. 74 p. Available in: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246107/1/9789241580496-eng.pdf>
9. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, Oliveira WK, Cavalcanti LPG. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Feb;10(2):116-20.
10. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Sampaio SA, Filippis AMB. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan;47(1):6-7.
11. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016 May;374(20):1981-7.
12. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and guillain-barré syndrome: systematic review. *PLoS Med*. 2017 Jan;14(1):e1002203.
13. Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Kuchenbecker RS, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet*. 2017 Aug;390(10097):861–70.
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia) [Internet]. 2015 [citado 2018 mar 14]. Disponível em: <http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia/#painel>
15. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016 Aug;388(10047):891-7.
16. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Apr;13:59.
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC): emergência de saúde pública de importância internacional — ESPII 2016 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2018 mar 14]. 55 p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/Microcefalia-Protocolo-vigil-ncia-resposta-versao2.1.pdf>
18. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the Intergrowth-21st Project. *The Lancet*. 2014 Sep;384(9946):857-68.
19. World Health Organization. WHO child growth standards: methods and development: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007 [cited 2018 Mar 14]. 217 p. Available in: http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/technical_report_2.pdf
20. Stegmann BJ, Carey JC. TORCH infections. Toxoplasmosis, other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus b19), rubella, cytomegalovirus (CMV), and herpes infections. *Curr Womens Health Rep*. 2002 Aug;2(4):253-8.
21. Ministério da Saúde (BR). Departamento de informática do SUS. Sistema de informações de nascidos vivos. Eventos vitais [Internet]. 2016 [citado 2018 mar 14]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>

22. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap island, federated states of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun;360:2536-43.
23. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2017 Jun;20(6):1085-6.
24. Faria NR, Quick J, Claro IM, Thézé J, Jesus JG, Giovanetti M, et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. *Nature*. 2017 Jun;546(7658):406-10.
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 53 de 2014. *Bol Epidemiológico*. 2015;46(3):1-7.
26. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016 out-dez;25(4):701-12.
27. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2017. *Bol Epidemiológico*. 2017;48(5):1-13.
28. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2018 mar 14]. 136 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf
29. Garcia LP, Duarte E. Evidências da vigilância epidemiológica para o avanço do conhecimento sobre a epidemia do vírus Zika. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016 out-dez;25(4):679-81.

Abstract

Objective: to describe the temporal and spatial distribution of reported and confirmed cases of congenital Zika virus syndrome (CZS) in live births in Brazil during 2015-2016. **Methods:** we conducted a descriptive study with data from the Public Health Events Registry, including cases born in 2015 or 2016, and registered between epidemiological week 45/2015 and 2/2017. **Results:** we analyzed 9.953 reported cases, of which 2.018 (20.3%) were confirmed and 2.819 (28.3%) were still under investigation at the epidemiological week 2/2017; 404 (4.1%) out of the 9.953 cases had laboratory confirmation for Zika virus; the prevalence of confirmed cases of CZS was 3,8/10 thousand livebirths in 2015 and 3,1/10 thousand live births in 2016. **Conclusion:** one fifth of the cases reported in 2015-16 were confirmed the CZS, reinforcing their relevance as a public health problem; efforts aimed at the diagnostic confirmation of the syndrome should be prioritized.

Keywords: Zika Virus Infection; Zika Virus; Microcephaly; Epidemics; Epidemiology, Descriptive.

Resumen

Objetivo: describir la distribución temporal y espacial de los casos notificados y confirmados de síndrome congénito del virus Zika (SCZ) en nacidos vivos en Brasil, durante 2015-2016. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo con datos del Registro de Eventos de Salud Pública, incluyendo casos nacidos en 2015 o 2016 y reportados entre las semanas epidemiológicas 45/2015 y 2/2017. **Resultados:** se analizaron 9.953 casos, de los cuales 2.018 (20.3%) fueron confirmados y 2.819 (28.3%) aún estaban bajo investigación en la semana epidemiológica 2/2017; 404 (4,1%) de los 9.953 casos tuvieron confirmación de laboratorio para SCZ; la prevalencia de casos confirmados de SCZ fue 3,8/10 mil nacidos vivos en 2015 y 3,1/10 mil nacidos vivos en 2016. **Conclusión:** una quinta parte de los casos reportados en 2015-16 se confirmaron como SCZ, lo que refuerza su relevancia como un problema de salud pública; se deben priorizar los esfuerzos dirigidos a la confirmación diagnóstica del síndrome.

Palabras-clave: Infección por el Virus Zika; Virus Zika; Microcefalia; Epidemias; Epidemiología Descriptiva.

Recebido em 04/12/2017
Aprovado em 17/02/2018