

Erika Regina Manuli

**Avaliação de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika
vírus entre mulheres com potencial reprodutivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Vivian I. Avelino Silva

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Manuli, Erika Regina

Avaliação de conhecimentos e atitudes sobre a
infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial
reprodutivo / Erika Regina Manuli. -- São Paulo,
2020.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Vivian Iida Avelino Silva.

Descritores: 1.Zika virus 2.Mulheres 3.Período
fértil 4.Gestantes 5.Doenças sexualmente
transmissíveis

USP/FM/DBD-325/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*“Não se deve ir atrás de objetivos fáceis,
é preciso buscar o que só pode ser
alcançado por meio dos maiores esforços.”*

Albert Einstein

Dedico esta dissertação:

Aos meus pais Nicola (in memoriam) e Jovina

E ao meu filho Erick

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Vivian Iida Avelino Silva, pela confiança no meu trabalho, pelos valiosos ensinamentos, por todas as oportunidades que culminaram no meu crescimento profissional e pela amizade ao longo desses anos.

À Professora Dra. Ester Cerdeira Sabino, pelos ensinamentos, incentivo, apoio e amizade para a execução desse trabalho.

À Dra. Glaucia Bacçalà Paranhos, pelo incentivo, apoio e amizade para a execução desse trabalho.

Ao Professor Dr. Fabio Leal Eudes pelos incentivos e oportunidades no meu crescimento profissional.

À minha pupila e amiga Geovana Maria Pereira por todo apoio, paciência e dedicação na execução e conclusão desse trabalho, eterna gratidão!

À minha amiga e “irmã” Andréa de Barros Coscelli Ferraz pela amizade, parceria, carinho e incentivo para sempre seguir em frente.

À minha amiga Léa Campos de Oliveira da Silva, pelo apoio, colaboração, amizade e parceria de todos esses anos na vida científica.

As “panteras” Flávia Cristina da Silva Salles, Jaqueline Góes de Jesus e Ingra Morales Claro Amaral por todo ensinamento, parceria e amizade ao longo desses anos.

À minha amiga Francielle Tramontini Gomes de Sousa por toda paciência, incentivo e amizade nos momentos mais difíceis.

À minha amiga Raquel Terezam por toda amizade e parceria na finalização desse trabalho.

À minha segunda pupila Beatriz Araújo Oliveira pelas sugestões e incentivo para conclusão desse trabalho.

Ao Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

À Professora Dra. Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa, pelas sugestões e ensinamentos.

Ao Professor Dr. Fredi Alexander Diaz Quijano, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, pela relevante colaboração nas sugestões e ensinamentos para a concretização desse trabalho.

À Dra. Camila Malta Romano, pelo incentivo e apoio para a execução desse trabalho.

Aos Drs. Carlos Henrique Valente Moreira e Fábio de Rose Guilhardi pelos ensinamentos e incentivo no meu crescimento profissional.

Aos colegas do Laboratório de Parasitologia LIM 46, Natália Souza de Godoy, Regina Maia de Souza, Lucas Augusto Moyses Franco, Franciane Mendes de Oliveira, Felipe Dias da Silva, Gabriela Godinho, Regilane Maria França da Costa, Midiã Ferreira Silva, Gaspar Camilo e Roberta Cristina Ruedas Martins pelo incentivo e apoio para a execução desse trabalho.

Aos colegas do projeto ARBOBIOS, Mariana Severo, Felipe Tem Caten, Marina Farrel e Carolina Lazári pelo incentivo e apoio para a execução desse trabalho.

Aos colegas do projeto CADDE, Thaís de Moura Coletti, Camila Maia, Giulia Ferreira, Pamela Andrade, Mariana Pinho, Leandro Menezes e Esmênia Coelho pelo incentivo e apoio para a execução desse trabalho.

À Roseli Antonia Santo, à Luiza Maria Assis Vieira e à Vânia Regina Miguel, pelo apoio administrativo.

A todos os colegas do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, que contribuíram direta ou indiretamente para a execução deste projeto.

A todos os colegas do Centro de Pesquisa Clínica da Universidade de São Caetano do Sul, que contribuíram direta ou indiretamente para a execução deste projeto.

Aos meus pais Nicola (in memoriam) e Jovina, pelo amor, dedicação e ensinamentos durante os anos de convívio.

Ao meu filho Erick por toda paciência e compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu querido Marcos pelos incentivos, ensinamentos, sugestões e carinho nos momentos mais difíceis.

A todos parentes e amigos que sempre incentivaram e acreditaram.

Muito obrigada!

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. Contexto histórico	2
1.2. Classificação viral	3
1.3. Manifestações clínicas	4
1.3.1. Síndrome da infecção congênita pelo ZIKV	5
1.3.2. Síndrome de Guillain-Barré	7
1.4. Transmissão.....	8
1.4.1. Transmissão associada à transfusão de hemoderivados	8
1.4.2. Transmissão sexual	9
1.5. Diagnóstico	11
1.6. Prevenção e tratamento	13
1.6.1. Conhecimentos e atitudes de mulheres em idade fértil a respeito da infecção por ZIKV e suas formas de prevenção	14
2. Objetivos:	16
2.1. Objetivo primário:.....	16
2.2. Objetivos secundários:	16
3. Hipóteses	17
4. Métodos	18
4.1 Desenho do Estudo	18
4.2 População do estudo	18
4.2.1 Amostragem	18
4.3 Triagem	18
4.4 Critérios de inclusão	19
4.5 Critérios de exclusão	19
4.6 Procedimentos.....	19
4.7 Aspectos éticos.....	20
4.8 Aspectos estatísticos	21
5. Resultados	22
6. Discussão.....	27
7. Conclusão	30

8.	Anexos	31
8.1	Anexo A -	31
8.2.	Anexo B	34
8.3	Anexo C -	38
8.4.	Anexo D- Cartilha.....	42
9.	Referências:.....	47

Lista de figuras

Figura 1. Distribuição mundial dos casos de ZIKV (1947-2018)

Figura 2. Estrutura viral

Figura 3. Comparação entre perímetro encefálico normal, com microcefalia e com microcefalia grave

Figura 4. Bebê com síndrome congênita do ZIKV com contratatura congênita e microcefalia evidente.¹

Figura 5. Países que reportaram transmissão sexual de ZIKV, 2011-2016.

Figura 6. Porcentagem de participantes com conhecimento sobre a transmissão sexual do ZIKV, de acordo com grau de escolaridade.

Lista de tabelas

Tabela 1. Características das participantes de acordo com gestação atual

Tabela 2. Perfil da gestação de acordo com gestação atual

Tabela 3. Nível de conhecimento e atitudes em relação à prevenção da infecção por Zika entre participantes de acordo com gestação atual

Lista de siglas

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDC- Do inglês: Centers for Disease Control and Prevention, em português, Centro de Controle e Prevenção de Doenças

DEET- N-dietil-meta-toluamida

ELISA – Ensaio imune enzimático

IgG- Imunoglobulina G

IR 3535- Do inglês: Insect repellent 3535, em português, repelente inseticida 3535

LCR- Líquido cefalorraquidiano

MIF - Mulheres em idade fértil

NS1- Proteína não estrutural 1

NS2A- Proteína não estrutural 2A

NS2B- Proteína não estrutural 2B

NS3- Proteína não estrutural 3

NS4A- Proteína não estrutural 4A

NS4B- Proteína não estrutural 4B

NS5- Proteína não estrutural 5

OMS - Organização Mundial da Saúde

REDCap – Do inglês: Research electronic data capture, em português, captura de dados eletrônicos

RNA- Ácido ribonucleico

RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

ZIKV - Zika vírus

Resumo

Manuli ER. *Avaliação de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial reprodutivo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020

A infecção pelo Zika vírus (ZIKV) vem sendo correlacionada, desde 2015, a um importante aumento do número de casos de recém-nascidos com microcefalia e outras malformações congênitas. O Brasil foi o primeiro país a notificar um aumento do número de casos de microcefalia, e a associação causal com a infecção por ZIKV foi embasada por estudos que revelaram de presença do ZIKV em lesões neurológicas de recém-nascidos e o efeito deletério do vírus em modelos animais. A doença é transmitida principalmente por via vetorial, mas pode também ocorrer transmissão por via sexual, congênita e através da transfusão de hemoderivados. O presente estudo visou avaliar o grau de conhecimento sobre a infecção pelo ZIKV e suas formas de prevenção entre mulheres em idade fértil (MIF) não gestantes e entre gestantes de 18 a 45 anos residentes no município do estado de São Paulo e Grande São Paulo, atendidas em unidades de atenção primária. Esses dois grupos foram comparados quanto ao conhecimento sobre a infecção e sobre práticas de prevenção. Além disso, exploramos o impacto da epidemia sobre o planejamento reprodutivo nessa população. Foram incluídas 324 mulheres, sendo 260 MIF não gestantes e 64 gestantes, durante o período de dezembro de 2017 a julho de 2018. O perfil sócio demográfico foi semelhante nos dois grupos de participantes. Dentre as 64 gestantes, 34% haviam planejado a gravidez, 33% relataram que vinham tomando precauções para evitar a gravidez e as 33% restantes não tinham planejado nem evitado; 12 (19%) das gestantes relataram ter adiado a gravidez, e dentre essas 3 o fizeram por medo da infecção pelo ZIKV. O conhecimento a respeito da transmissão vetorial e da potencial ocorrência de malformações congênitas devido ao ZIKV foi elevado em ambos os grupos; entretanto, a maioria (85%) das mulheres não sabia sobre a transmissão do ZIKV por via sexual, sem

diferenças entre gestantes e MIF não gestantes. Os resultados obtidos mostram que ações de educação e prevenção do ZIKV nessa população são urgentemente necessárias, dado o risco iminente de recorrência da infecção em nosso meio.

Descritores: Zika vírus; Mulheres; Período fértil; Gestantes; Doenças sexualmente transmissíveis.

ABSTRACT

Manuli ER. *Assessment of knowledge and attitudes about Zika virus infection among women of childbearing age* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Since 2015, Zika virus (ZIKV) infection has been associated with a significant increase in the number of newborns with microcephaly and other congenital malformations. Brazil was the first country to report an increase in the number of microcephaly cases, with studies supporting the causal association with ZIKV infection based on the demonstration that ZIKV is present in neurological lesions of fetuses and causes direct damage in animal models. ZIKV transmission occurs mainly through the bite of mosquitos, but transmission through sexual intercourse, congenitally and through contaminated blood products have also been demonstrated. This study aimed to evaluate the degree of knowledge about ZIKV infection and its prevention strategies among non-pregnant women of childbearing age (WCA) and pregnant women aged 18-45 years old living in São Paulo and followed in primary care units. These groups were compared regarding knowledge about ZIKV infection and prevention attitudes. We also explored if ZIKV had an impact on family planning issues in this population. A total of 324 women were included between December 2017 to July 2018, of which 260 were of non-pregnant WCA and 64 were pregnant. Groups had similar demographic characteristics. Among 64 pregnant women, 34% had planned to get pregnant, 33% reported that they were taking precautions to avoid their pregnancy and the remaining 33% had neither planned nor avoided; 12 (19%) of the pregnant women reported they had postponed pregnancy and 3 of those postponed pregnancy because they were afraid of ZIKV infection. Overall, knowledge about ZIKV vector transmission and the risk of congenital malformations was high in both groups; however, most women (85%) ignored the risk of ZIKV sexual transmission. We failed to find statistically significant

differences between groups regarding knowledge of ZIKV sexual transmission. Our results show that education and prevention actions are urgently needed for this population, given the risk of recurrence of ZIKV in our setting.

Descriptors: Zika virus; Fertile period; Pregnant women; Sexually transmitted diseases.

1. Introdução

Em 2015 e 2016 a infecção pelo Zika vírus (ZIKV) recebeu grande atenção da comunidade científica nacional e internacional após a identificação de um importante aumento do número de casos de recém-nascidos com microcefalia e outras malformações congênitas, posteriormente associado à infecção pelo ZIKV durante a gestação. O Brasil foi o primeiro país a notificar um aumento do número de casos de microcefalia, com demonstração de presença do ZIKV em lesões neurológicas estruturais de tecidos fetais e confirmação de efeito neurotóxico do vírus em modelos laboratoriais e animais²⁻⁴.

Essa descoberta resultou na declaração de emergência em Saúde Pública de Importância Internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 1º de fevereiro e 18 de novembro de 2016, além de recomendações por órgãos públicos de atenção à saúde no Brasil de que mulheres em idade fértil deveriam postergar gestações. Com efeito, observou-se redução das taxas de natalidade em grandes cidades brasileiras no segundo semestre de 2016. A doença recebeu investimentos vultosos para a elucidação de mecanismos fisiopatogênicos e cálculo de risco de complicações relacionado à infecção, identificação de cofatores e desenvolvimento de estratégias de prevenção, incluindo vacinas^{5,6}.

Após o pico da epidemia em 2016, os anos seguintes apresentaram importante queda no número de casos de infecção pelo ZIKV⁷. No entanto, o Brasil possui condições vetoriais e climáticas ideais, além de vasta população suscetível, apresentando, portanto, elevado risco para a ocorrência de novas epidemias do

vírus. Um relatório recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra que cerca de 61 países sem relatos de casos de ZIKV apresentam vetor competente para transmitir a doença, sinalizando um potencial risco de dispersão do vírus ⁸. Aliado a estes fatos, a inexistência de uma vacina ou tratamento específico eficaz contra o ZIKV reforça a necessidade dos sistemas de saúde estarem preparados para lidar com possíveis novos surtos da doença^{8,9}

1.1. Contexto histórico

O vírus Zika foi assim nomeado devido ao seu 1º isolado viral ter sido identificado na Floresta Zika em Uganda, em 1947, através da amostra de um macaco sentinela Rhesus. No ano seguinte no mesmo local foi isolado o vírus pela primeira vez em uma espécie de mosquito *Aedes africanus*. Anos depois, entre 1962-1963 ainda em Uganda, foram relatados os primeiros casos confirmados de infecção em humanos pelo ZIKV. Em 1966, o vírus foi isolado pela primeira vez de mosquitos *Aedes aegypti* na Malásia, caracterizando o primeiro isolado em mosquito em uma região diferente da África ¹⁰⁻¹⁴ .

Os registros sobre o vírus permaneceram silenciados por algumas décadas e somente em 2007 foi notificado sua primeira epidemia nas ilhas de Yap, Estados Federados da Micronésia, localizadas no Pacífico Ocidental ¹⁵ . Anos depois, entre 2013 e 2014 foi identificada uma grande epidemia envolvendo as ilhas da Polinésia Francesa, com mais de 30.000 casos. Neste mesmo período, o vírus foi introduzido no Brasil, mas a doença só foi reconhecida em novembro de 2015, quando foi

observada uma grande epidemia de malformações neurológicas em recém-nascidos, que teve um segundo pico em abril de 2016. Essa complicação representou um grande e inesperado impacto da doença na sociedade ^{10,15-17} .

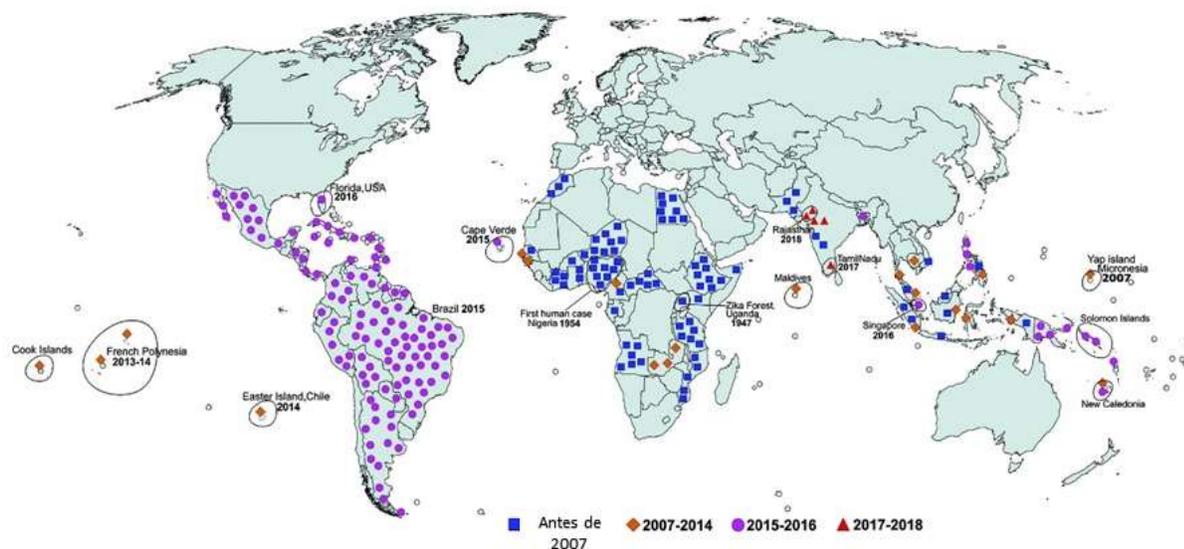


Figura 1. Distribuição mundial dos casos de ZIKV (1947-2018)

1.2. Classificação viral

O ZIKV é um arbovírus, classificação que engloba todos vírus transmitidos por artrópodes, ou seja, insetos e aracnídeos. Este vírus se enquadra na família *Flaviviridae* e no gênero *Flavivirus*, assim como outras importantes viroses humanas de importância pública como a dengue, febre amarela, vírus do oeste do Nilo e encefalite japonesa ¹³.

O material genômico do ZIKV, assim como nos demais flavivírus, é um RNA de fita simples de sentido positivo (Figura 2). O vírus apresenta aproximadamente 11 bases de comprimento e tem um diâmetro de 50 a 60 nm, codificando sete

proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) e três proteínas estruturais (capsídeo, precursor-membrana, envelope. O nucleocapsídeo viral possui conformação icosaédrica ¹⁹ .

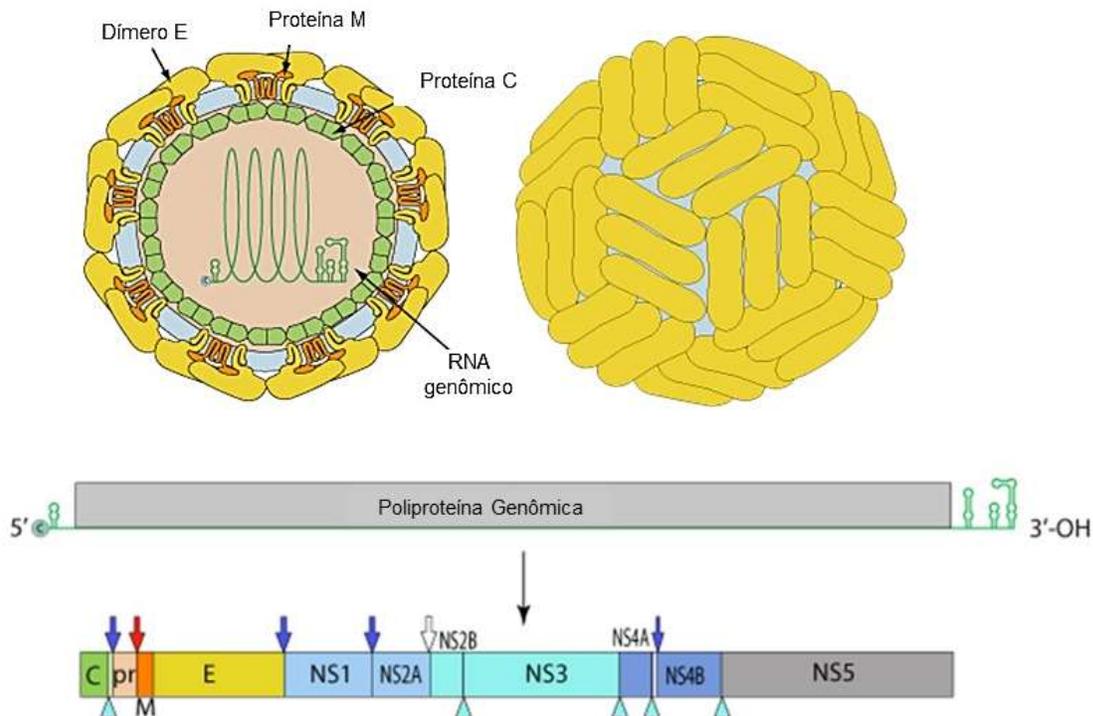


Figura 2. Estrutura viral – nucleocapsídeo icosaédrico, proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) e proteínas estruturais (capsídeo, precursor-membrana, envelope).

Adaptado de viralzone.expasy.org

1.3. Manifestações clínicas

Cerca de 80% dos casos de infecção pelo ZIKV são assintomáticos. Quando presentes as manifestações iniciam-se cerca de 3 dias após a picada do mosquito, geralmente com uma dor de cabeça leve seguida por erupção maculopapular, febre,

mal-estar, conjuntivite e dores nas articulações; pode ocorrer ainda diarreia, constipação, dor abdominal, anorexia e tontura²⁰.

Com o surto de ZIKV no Brasil, complicações neurológicas decorrentes da infecção pelo ZIKV tornaram-se evidentes. Entre elas, destacamos a síndrome da infecção congênita pelo ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré ²¹.

1.3.1. Síndrome da infecção congênita pelo ZIKV

A síndrome da infecção congênita pelo ZIKV é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas como a microcefalia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor presentes em cerca de 1 a 6% dos neonatos com exposição à infecção pelo ZIKV durante o período gestacional. O risco parece ser um pouco maior (cerca de 11%) quando a infecção ocorre no 1º trimestre de gestação ²²⁻²⁴ . Estima-se que a infecção pelo ZIKV eleve em cerca de 50 vezes o risco de malformações neurológicas quando comparado a mulheres saudáveis não infectadas durante a gestação^{25,26} .

As principais características descritas na síndrome da infecção congênita pelo ZIKV são^{27,28}:

- Microcefalia acentuada, com afundamento parcial do crânio
- Redução do tecido cerebral, alterações características como calcificações subcorticais e ventriculomegalia
- Lesão posterior nos olhos
- Contratura muscular, como “pé torto”

- Excesso de tônus muscular que afeta o movimento

A microcefalia é a alteração mais popularmente conhecida do ZIKV e de maior impacto. Ainda não se tem um consenso na literatura sobre a definição da microcefalia, contudo sabe-se tratar de uma alteração no crescimento cerebral, conforme figura 2, com diminuição de 2 ou mais desvios-padrão do perímetro encefálico de acordo com idade, sexo e raça^{18,29}.

Por se tratar de uma complicação recentemente descrita, os efeitos a longo prazo da síndrome da infecção congênita pelo ZIKV nas crianças afetadas continuam a ser estudados por pesquisadores para uma melhor compreensão da síndrome e dos possíveis efeitos clínicos, sociais e econômicos^{30,31}.



Figura 3. Comparação entre perímetro encefálico normal, com microcefalia e com microcefalia grave adaptado de <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>



Figura 4. Bebê com síndrome congênita do ZIKV com contratura congênita e microcefalia evidente.¹

1.3.2. Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré é síndrome neurológica rara e grave, de provável natureza autoimune, que afeta os nervos periféricos e causa paralisia progressiva, geralmente de evolução ascendente. A letalidade dos casos é em torno de 5% a 20%. O ZIKV, assim como outros flavivírus, pode atuar como gatilho no surgimento desta patologia³²⁻³⁴.

A associação desta síndrome com a infecção pelo ZIKV foi observada durante o surto na Polinésia Francesa em 2013; posteriormente no Brasil durante o surto de 2015 houve aumento de 19% dos casos dessa enfermidade. O mecanismo desta síndrome desencadeada pelo ZIKV não foi totalmente elucidado. Acredita-se que o vírus provoque o desenvolvimento de uma resposta imune que leva a lesão de nervos periféricos, ou que possa causar danos diretos a células neuronais,

resultando na manifestação desta imunopatologia ³². Os sintomas da síndrome de Guillain-Barré costumam aparecer durante ou logo após a infecção pelo vírus e incluem perda de força muscular, geralmente iniciada em membros inferiores, evoluindo com paralisia facial e fraqueza da musculatura respiratória^{32,35}.

1.4. Transmissão

Assim como outros flavivírus, o ZIKV é transmitido principalmente pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*. Em 1956 foi demonstrado que *Aedes aegypti* era um competente vetor de transmissão do ZIKV e em 1969 o vírus foi isolado dessa espécie de *Aedes* na Malásia. O *Aedes aegypti* foi encontrado durante os surtos de ZIKV na Polinésia Francesa e na Indonésia e mostrou ser um vetor em potencial em Cingapura. Acredita-se que o *Aedes aegypti* seja o principal vetor responsável pelos surtos recentes observados nas Américas ^{36,37}.

Embora a principal forma de transmissão da doença seja através da picada do mosquito do gênero *Aedes*, também já foram documentados casos de transmissão por transfusão de sangue e por relações sexuais ^{38,39}.

1.4.1. Transmissão associada à transfusão de hemoderivados

A presença de ZIKV em hemoderivados sanguíneos tem sido motivo de preocupação, principalmente após a detecção de viremia por ZIKV em doadores de

sangue assintomáticos. A duração da viremia após a infecção foi documentada em diferentes estudos, variando desde 3-5 dias até mais de 40 dias ^{36,40,41} .

Ainda não se sabe ao certo o potencial da transmissão do ZIKV durante a transfusão de hemoderivados, mas esse risco é motivo de grande preocupação, dados o padrão de disseminação da doença entre indivíduos susceptíveis em áreas endêmicas e o quadro clínico frequentemente assintomático da infecção. É provável que a infecção relacionada à transfusão de sangue ocorra em áreas de elevada endemia para o ZIKV e, para evitar transmissões por esta via, amostras de sangue doadas nessas regiões também devem ser submetidas a testagem para o ZIKV ^{36,42}.

1.4.2. Transmissão sexual

O primeiro relato de transmissão sexual do ZIKV foi publicado em 2011, descrevendo um cientista norte-americano que contraiu o ZIKV enquanto trabalhava no Senegal em 2008 e, em seguida, transmitiu esse arbovírus a sua esposa após seu retorno para uma região na qual vetores potenciais da doença não eram documentados. O contato sexual direto foi implicado como a via de transmissão ³⁸. Em 2013, na Polinésia francesa, durante o surto de ZIKV, foram encontradas evidências adicionais quando o vírus foi isolado do sêmen de um paciente que buscava tratamento para hematospermia^{21,43}.

Musso e colaboradores (2015) confirmaram que o ZIKV é potencialmente transmitido por via sexual e que o ZIKV pode persistir no sêmen por períodos mais longos após o início dos sintomas. Outros estudos sugerem que, embora o RNA do ZIKV possa persistir no sêmen por vários meses após o início dos sintomas, a transmissibilidade parece se manter por até 6-7 semanas. Além disso, o vírus parece ter maior transmissibilidade do homem infectado para a parceira do sexo feminino do que da mulher para o homem ⁴⁴⁻⁴⁷.

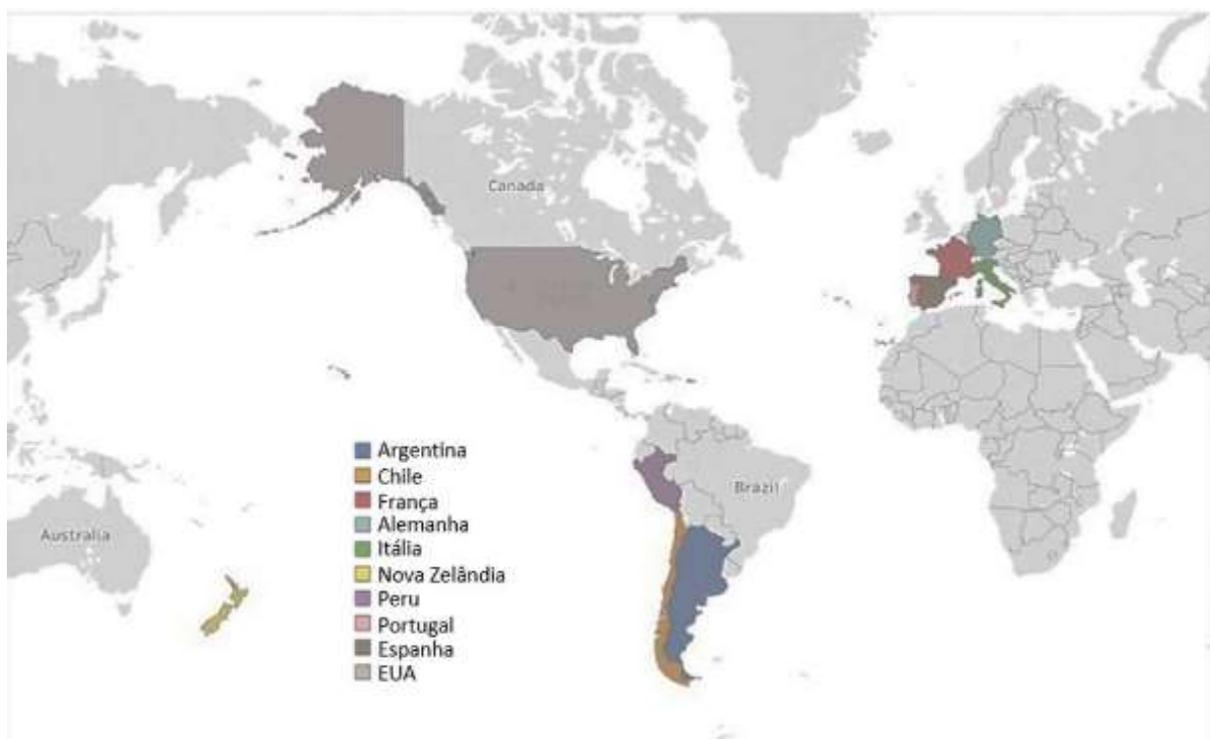


Figura 5- Países que reportaram transmissão sexual de ZIKV, 2011-2016.⁴⁸

A importância relativa e mecanismos envolvidos na via sexual de transmissão do ZIKV não foram completamente elucidados até o momento; entretanto, os relatos existentes desencadearam a partir de março de 2016 a instituição de normas pela

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para realização de exame sorológico para ZIKV para casais em processo de fertilização in vitro, a fim de minimizar o risco de transmissão da doença através de células e tecidos germinativos ⁴⁹. Além disso, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC) publicou recomendações para homens e mulheres com exposição ao ZIKV e com intenção de concepção. Essa recomendação aplica-se para indivíduos viajantes ou com permanência transitória em regiões com transmissão da doença ⁵⁰. Entretanto, mulheres em idade fértil (MIF) e gestantes assintomáticas que residem em áreas de risco para infecção por ZIKV, mas não se encontram em procedimento de fertilização assistida não foram contempladas nas recomendações de testagem publicadas por órgãos locais existentes até o momento. MIF e gestantes constituem a subpopulação mais vulnerável aos desfechos negativos da infecção pelo ZIKV, ressaltando a importância de medidas de educação, planejamento familiar e prevenção nessa população ^{49,51-53}.

1.5. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo ZIKV apresenta dificuldades devido a semelhança deste vírus com os demais flavivírus que frequentemente resulta em reação sorológica cruzada com esses agentes. Além disso, as manifestações clínicas também são semelhantes a outras arboviroses. Os testes diagnósticos atualmente recomendados pelas agências de saúde são o diagnóstico molecular por RT-PCR e o teste sorológico por ELISA ^{54,55}.

No caso da síndrome da infecção congênita pelo ZIKV, alguns sinais clínicos podem ser observados em exames de imagem durante o pré-natal ou nas 24 horas após o nascimento com avaliação clínica de rotina e podem ser confirmados através da investigação laboratorial ⁵⁶.

O RT-PCR é uma técnica bastante sensível e específica para identificação do ZIKV, além de ser de rápida execução; é considerada “padrão ouro” no diagnóstico deste vírus durante a fase aguda. O teste baseia-se na detecção do RNA viral e pode ser realizado em amostras de sangue, urina, saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR) e sêmen. O período de detecção com este método é cerca de 5 dias para amostras de sangue e LCR e de até 2 semanas na urina e sêmen^{54,57}.

Os exames sorológicos identificam a presença de anticorpos contra o vírus e apresentam uma maior eficiência quando utilizados após o período de viremia, mais de 5 dias após a infecção no caso dos anticorpos IgM, ou mais de 7-10 dias após a infecção, nos casos dos anticorpos IgG. Anticorpos IgM podem ser detectados por até 3 meses após a fase aguda; já os anticorpos IgG permanecem por períodos mais longos⁵⁶.

A grande limitação do uso isolado de testes sorológicos é a possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus, especialmente a dengue, que se assemelha em aspectos clínicos e forma de transmissão com o ZIKV. O uso associado de testes de neutralização pode ajudar na elucidação diagnóstica em alguns casos⁵⁵.

1.6. Prevenção e tratamento

Até o presente momento ainda não temos disponível um medicamento específico para tratar a infecção pelo ZIKV ou suas complicações. O cenário é semelhante quando o assunto é a vacina contra o vírus; alguns estudos em modelos animais sugerem que a resposta imune adaptativa contra o ZIKV é eficiente, o que aumenta a credibilidade no seu desenvolvimento. Porém, ainda não há uma vacina licenciada para uso clínico, e a redução no número de casos vem dificultando a realização de testes de eficácia de vacinas em desenvolvimento⁵⁸⁻⁶².

Em regiões com circulação documentada do vírus, alguns cuidados são recomendados para os habitantes locais e também para turistas, em especial para gestantes, MIF e suas parcerias. Essas precauções incluem a proteção contra picadas do mosquito transmissor, através do uso de roupas que cubram a maior área possível da pele; uso de repelentes contendo DEET, icaridina ou IR3535; a proteção de janelas por meio de telas; entre outros. Além disso é de extrema importância e de responsabilidade coletiva eliminar água parada nos ambientes a fim de reduzir os criadouros do vetor^{63,64}.

Devido à evidência de transmissão sexual, aconselha-se que em caso de exposição ou suspeita de infecção pelo ZIKV no parceiro (a) da gestante ou MIF, o casal opte por abstinência sexual ou faça uso de método contraceptivo de barreira (camisinha) por cerca de 69 dias (maior período cujo o vírus foi detectado no sêmen em cultura) ⁶⁵. Além disso, foi recomendado pela OMS que em regiões de ocorrência ativa de casos, os serviços de saúde ofereçam a homens e mulheres sexualmente

ativos informações necessárias sobre os possíveis efeitos adversos da infecção na gravidez, e que os mesmos recebam uma gama completa de métodos anticoncepcionais com o intuito favorecer o planejamento familiar^{65,66}.

1.6.1. Conhecimentos e atitudes de mulheres em idade fértil a respeito da infecção por ZIKV e suas formas de prevenção

Estudos recentes realizados em diferentes países sugerem que o grau de conhecimento sobre a infecção por ZIKV, a percepção de risco e atitudes em relação a prevenção da doença entre MIF e gestantes são limitadas, com alta frequência de MIF e gestantes que desconhecem a possibilidade de transmissão sexual do vírus. Somente um estudo nacional realizado na região Nordeste do país mostrou, de forma semelhante, que MIF atendidas em serviços primários de saúde possuem conhecimento restrito sobre a transmissão sexual do ZIKV, e poucas modificaram o uso de contraceptivos em virtude da epidemia. Identificar oportunidades de intervenção educacional entre populações vulneráveis constitui uma importante ferramenta de prevenção de desfechos negativos da infecção^{1,67-71}.

Embora seja muito difícil anteciper a dinâmica de disseminação da epidemia por ZIKV dentro do território nacional, dados não publicados, disponibilizados aos pesquisadores pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e pela Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, revelam que o ZIKV teve circulação no Município de São Paulo em 2017, sugerindo um potencial de disseminação local da

doença. Dados do Ministério da Saúde e de publicações internacionais sugerem que, a partir da circulação inicial, o ZIKV pode disseminar-se com velocidade em populações susceptíveis e em locais onde circula o vetor transmissor¹⁵. Dessa forma, é essencial compreender se populações vulneráveis a complicações da infecção por ZIKV possuem conhecimento sobre a doença e suas formas de prevenção, e ainda se adotam práticas de prevenção recomendadas por órgãos oficiais

Nesse estudo iremos avaliar o grau de conhecimento sobre a infecção por ZIKV e suas formas de prevenção entre MIF e gestantes residentes em São Paulo. Além disso, iremos também explorar o impacto da epidemia sobre o planejamento familiar.

2. Objetivos:

2.1. Objetivo primário:

Avaliar e comparar o grau de conhecimento sobre a infecção pelo ZIKV e suas formas de prevenção entre MIF não gestantes e gestantes

2.2. Objetivos secundários:

- Avaliar a frequência de MIF que modificaram o planejamento familiar em virtude do risco de infecção por ZIKV
- Avaliar a associação entre escolaridade e conhecimento sobre o risco de transmissão sexual do ZIKV
- Avaliar a prevalência de falhas em práticas de prevenção da infecção por ZIKV nessa população
- Explorar potenciais barreiras à prevenção da infecção por ZIKV nessa população

3. Hipóteses

- A prevalência de mulheres em idade fértil que desconhece que a infecção por Zika pode ser transmitida por via sexual é elevada, e maior entre MIF que não estão grávidas quando comparadas a gestantes
- A prevalência de mulheres que alteraram seu planejamento familiar por causa do risco da infecção pelo ZIKV é elevada
- O grau de conhecimento sobre a infecção por Zika é inferior entre mulheres de menor escolaridade
- A prevalência de falhas na prevenção da transmissão sexual do ZIKV para mulheres gestantes é elevada
- Para as gestantes, a prevalência de uso consistente de preservativos e/ou repelentes entre parcerias sexuais é baixa

4. Métodos

4.1 Desenho do Estudo

Estudo de corte transversal.

4.2 População do estudo

MIF não gestantes e gestantes atendidas em unidades de atenção primária ou secundária.

4.2.1 Amostragem

Amostragem de conveniência.

4.3 Triagem

MIF não gestantes e gestantes atendidas em Unidades de Atenção Primária ou Secundária do município de São Paulo foram convidadas a participar durante suas consultas de rotina. O recrutamento foi realizado nas seguintes:

- Centro de Saúde Dr. Victor Araújo Homem de Mello
- Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza

4.4 Critérios de inclusão

- Mulheres 18-45 anos
- Residentes no município de São Paulo e Grande São Paulo

4.5 Critérios de exclusão

- Incapacidade de compreender o TCLE
- Infertilidade por qualquer causa
- Infecção prévia documentada por ZIKV
- Infecção suspeita atual por ZIKV, definida pelo médico (a) assistente ou pela presença de febre e/ou exantema sem outra causa definida

4.6 Procedimentos

Participantes em potencial foram convidadas a participar do estudo por ocasião de suas consultas de rotina nas unidades de saúde selecionadas para recrutamento. Após a assinatura do TCLE, um questionário foi aplicado por um investigador do estudo previamente treinado. O questionário avaliou o grau de conhecimento e atitudes sobre a infecção pelo ZIKV e suas formas de prevenção entre as participantes (Anexos B e C). As respostas ao questionário foram registradas em um formulário eletrônico padronizado utilizando a plataforma REDCap⁷².

4.7 Aspectos éticos

Todas as participantes foram incluídas após leitura, esclarecimento de dúvidas e assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) escrito em linguagem acessível. O TCLE foi lido para a participante pelo investigador nos casos em que mesma não foi capaz de ler ou nos casos em que ela manifestou esta preferência. Nenhum dado identificador foi registrado na ficha de registro de dados, e os documentos do estudo foram mantidos em armários ou arquivos eletrônicos seguros, acessíveis somente aos pesquisadores envolvidos. Dados pessoais das participantes foram mantidos em sigilo, de acordo com as recomendações internacionais de Boas Práticas Clínicas. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (parecer número 2.358.114- anexo A) e pelos Comitês de Ética e entidades regulatórias das Unidades de Saúde participantes.

Como benefício potencial relacionado à participação no estudo, após a realização do questionário foi oferecido à participante a possibilidade de revisar suas respostas e fornecer esclarecimentos em relação às suas dúvidas ou respostas incorretas. Além disso, a cartilha de informações ao público do Ministério da Saúde (Anexo D) foi oferecida às participantes ao término da entrevista⁷³.

4.8 Aspectos estatísticos

Os dados foram analisados com estatística descritiva utilizando-se médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis para as variáveis numéricas conforme apropriado, e frequências e porcentagens para variáveis categóricas.

Comparações entre MIF não gestantes e gestantes foram realizadas através dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas, e com teste t ou teste das somas dos postos de Wilcoxon para as variáveis numéricas, conforme a distribuição de cada variável.

Para todas as análises foi utilizado o pacote estatístico Stata 15.1 (StataCorp. College Station, TX: StataCorp LP), assumindo-se um erro alfa bicaudal de 0,05.

5. Resultados

No período de dezembro de 2017 a julho de 2018, 409 MIF e gestantes foram convidados a participar do estudo; dessas, 85 foram excluídas (21 recusaram ou desistiram de participar; 4 moravam em outras cidades; 37 tinham mais de 45 anos ou menos de 18 anos e 23 foram excluídas devido à infertilidade de infecção passada / atual pelo ZIKV. Entre 324 mulheres incluídas no estudo, 64 (20%) estavam grávidas. O perfil sócio demográfico das participantes está descrito na Tabela 1. MIF gestantes e não gestantes foram semelhantes em suas características demográficas (idade, renda, cor de pele e escolaridade).

Tabela 1: Características das participantes de acordo com gestação atual, N=324

Características	Total N= 324	Gestante N= 64	Não Gestante N=260	p-valor
Idade	33 (27-39)	32 (26-37)	34 (27-40)	0,087
Raça/cor (%)				
Branca	115 (35)	22 (34)	93 (36)	
Preta	50 (15)	10 (16)	40 (15)	
Parda	129 (40)	24 (38)	105 (40)	0,327
Amarela	22 (7)	4 (6)	18 (7)	
Indígena	2 (1)	1 (2)	1 (<1)	
Outra/Não informado	6 (2)	3 (5)	3 (1)	
Renda				
<500 reais	8 (2)	3 (5)	5 (2)	
500-1000 reais	36 (11)	5 (8)	31 (12)	
1000-1500 reais	73 (23)	9 (14)	64 (25)	
1500-2000 reais	83 (26)	15 (23)	68 (26)	0,166
2000-3000 reais	55 (17)	14 (22)	41 (16)	
>3000 reais	66 (20)	17 (27)	49 (19)	
Não informado	3 (1)	1 (2)	2 (1)	
Escolaridade				
(em anos de estudo)	12 (12-15)	12 (12-15)	12 (12-15)	0,703
Número de filhos	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	0,096
Unidade de recrutamento				
CSE Geraldo Paula de Souza	171 (53)	57 (89)	114 (44)	-
Centro de Saúde Pinheiros	153 (47)	7 (11)	146 (56)	

Variáveis numéricas apresentadas como mediana e intervalo interquartil

Dentre as 64 gestantes, 22 (34%) haviam planejado a gravidez, e 21 (33%) relataram que vinham tomando precauções para evitar a gravidez; e 21 (33%) não planejou ficar grávida e não evitou, entretanto, das 12 gestantes que evitaram ou adiaram a gravidez apenas 3 informaram que o motivo era o medo da infecção pelo ZIKV (Tabela 2).

Tabela 2: Perfil do planejamento reprodutivo entre participantes gestantes, N=64

Como aconteceu esta gravidez?	
Eu planejei ficar grávida	22 (34%)
Eu não planejei ficar grávida, mas não evitei	21 (33%)
Eu estava tomando cuidados para evitar a gravidez	21 (33%)
Você tentou evitar ou adiar a gravidez?	
Não	52 (81%)
Sim	12 (19%)
Quem tentou evitar ou adiar a gravidez foi por causa do medo do ZIKA?	
Não	9 (75%)
Sim	3 (25%)

A Tabela 3 descreve o conhecimento e atitudes das participantes sobre a infecção pelo ZIKV na população completa e nos subgrupos de MIF não gestante e gestantes. A grande maioria relatou saber que a transmissão ocorre pela picada do mosquito Aedes e que os sintomas são semelhantes aos da dengue; além disso, a maioria das participantes descreveu corretamente que a infecção na gestação pode causar dano ao recém-nascido. No entanto, a maioria não sabe que a infecção pode ser assintomática e que ela pode ser transmitida por via sexual. Não houve diferença entre as mulheres grávidas e as não grávidas em relação ao conhecimento sobre a infecção pelo ZIKV ou sobre as atitudes de prevenção; as únicas exceções foram o conhecimento sobre ocorrência de casos de Zika na cidade (mais frequente entre gestantes, $p=0,047$) e o uso de preservativo pelo parceiro (menor nas gestantes, $p=0,001$).

Tabela 3: Nível de conhecimento e atitudes em relação à prevenção da infecção por Zika entre participantes de acordo com gestação atual, N=324

Item / N (%) de respostas corretas	Total N= 324	Gestante N= 64	Não Gestante N=260	p- valor
Relatou existência de casos de Zika na cidade	186 (58)	44 (69)	142 (55)	0,047
Pode ser transmitida pela picada do mosquito Aedes	290 (90)	58 (91)	232 (89)	0,744
Uma pessoa infectada quase sempre tem sintomas	237 (73)	45 (70)	192 (74)	0,511
Pode ser transmitida por relação sexual	49 (15)	13 (20)	36 (14)	0,196
Causa sintomas parecidos com os da Dengue	295 (92)	57 (90)	238 (92)	0,716
Quando acontece em gestantes, pode causar problemas grave ao bebê	319 (98)	63 (98)	256 (98)	1,000
O único defeito do bebê ao nascimento causado pela Zika é a microcefalia	116 (36)	21 (33)	95 (37)	0,578
Se a gestante é infectada no final da gravidez, não existe risco de defeitos para o bebê	198 (61)	36 (56)	162 (63)	0,336
Caso uma gestante tenha Zika ela pode receber o tratamento para eliminar o vírus	97 (30)	14 (22)	83 (32)	0,116
Evito ir a locais que tenham mosquitos:				
Sempre	92 (28)	22 (34)	70 (27)	0,195
Quase sempre	81 (25)	16 (25)	65 (25)	
Não evito, mas não vou a locais abertos sem necessidade	58 (18)	15 (23)	43 (17)	
Quase nunca evito	34 (10)	4 (6)	30 (12)	
Nunca evito	59 (18)	7 (11)	52 (20)	
Uso repelentes contra mosquitos:				
Sempre	93 (29)	18 (28)	75 (29)	0,478
Quase sempre	45 (14)	12 (19)	33 (13)	
Às vezes	88 (27)	16 (25)	72 (28)	
Quase nunca	30 (9)	8 (13)	22 (8)	
Nunca	68 (21)	10 (16)	58 (22)	
Uso roupas compridas para cobrir a pele:				
Sempre	51 (16)	17 (27)	34 (13)	0,116
Quase sempre	47 (15)	7 (11)	40 (15)	
Às vezes	81 (25)	15 (23)	66 (25)	
Quase nunca	39 (12)	6 (9)	33 (13)	
Nunca	106 (33)	19 (30)	87 (33)	
Meu companheiro usa repelentes contra mosquitos:				
Sempre	41 (15)	6 (10)	35 (17)	0,289
Quase sempre	30 (11)	5 (8)	25 (12)	
Às vezes	44 (16)	8 (13)	36 (17)	
Quase nunca	22 (8)	6 (10)	16 (8)	
Nunca	132 (49)	37 (60)	95 (46)	

Meu companheiro usa preservativos nas relações:				
Sempre	73 (27)	4 (6)	69 (33)	0,001
Quase sempre	29 (11)	7 (11)	22 (11)	
Às vezes	27 (10)	6 (10)	21 (10)	
Quase nunca	13 (5)	5 (8)	8 (4)	
Nunca	130 (48)	41 (65)	89 (43)	

Encontramos associação entre o grau de escolaridade das participantes e o conhecimento sobre a transmissão sexual do ZIKV; entre participantes que relataram ≤ 12 anos de estudo, 13,8% responderam corretamente que o vírus pode ser transmitido por via sexual (IC 95% 9,1-19,7%); já entre participantes com >12 anos de escolaridade, 24,7% (IC 95% 16,5-34,5%; $p=0,023$) forneceram respostas corretas nesse item (Figura 6).

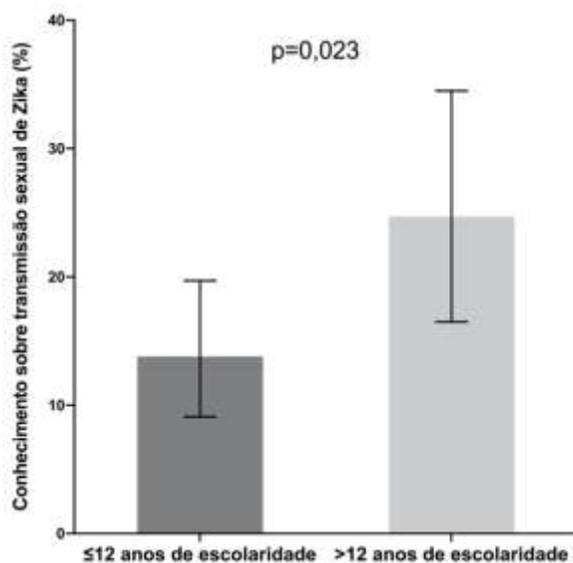


Figura 6: Porcentagem de participantes com conhecimento sobre a transmissão sexual do ZIKV, de acordo com escolaridade. As barras representam o intervalo de confiança 95%.

6. Discussão

Nesse estudo de corte transversal avaliamos o conhecimento e atitudes sobre a infecção pelo ZIKV entre mulheres com potencial reprodutivo e gestantes. Os resultados obtidos mostram que o conhecimento a respeito da transmissão vetorial e da potencial ocorrência de malformações congênitas quando a infecção ocorre durante a gestação é elevado, porém o conhecimento sobre a transmissão sexual é baixo, tanto em gestantes quanto em MIF não gestantes. Esses resultados são alarmantes pois o Brasil enfrentou recentemente uma das maiores epidemias mundialmente registradas, com intensa repercussão em veículos de informação. Além disso, era plausível assumir que as MIF gestantes apresentassem maior conhecimento geral a respeito das formas de prevenção da infecção, incluindo o risco de transmissão sexual do ZIKV, dadas as múltiplas oportunidades de orientação durante as consultas de pré-natal. Surpreendentemente, somente 20% das gestantes incluídas no estudo tinha esse conhecimento; além disso, em concordância com esse baixo grau de conhecimento sobre a transmissão sexual do ZIKV, um número muito pequeno de gestantes relatou uso consistente de preservativos pelo parceiro sexual. Entre participantes com ≤ 12 anos de estudo, 13,8% responderam corretamente que o vírus pode ser transmitido por via sexual; já entre participantes com > 12 anos de escolaridade, essa porcentagem foi 24,7%, enfatizando a importância da educação nas ações de prevenção. Finalmente, o adiamento da gravidez devido à epidemia do ZIKV foi reportado por um número baixo de gestantes.

Nossos resultados são concordantes, porém mais extremos do que os dados encontrados no estudo de Borges e colaboradores. Nesse estudo realizado em 3 cidades brasileiras, os autores entrevistaram 520 mulheres e descreveram que 50% tinham conhecimento sobre o risco de transmissão sexual do ZIKV. ⁷⁵ Nessa análise, foi observada associação entre escolaridade e conhecimento sobre a transmissão sexual do ZIKV, embora essa associação não tenha atingido significância estatística. Em outro estudo realizado na cidade de Nova Iorque, Samuel et al. avaliaram conhecimentos, atitudes e práticas relacionadas ao ZIKV, também encontrando um número baixo de gestantes que reportaram evitar a infecção pelo ZIKV com uso de preservativos junto ao seu parceiro. ⁷⁴

Nosso estudo traz informações que revelam uma importante deficiência nos conhecimentos e práticas de prevenção referente a saúde reprodutiva e sexual entre MIF. As participantes do estudo foram entrevistadas entre dezembro de 2017 e julho de 2018, um período pouco posterior à maior onda de ocorrência do ZIKV no país. Conseqüentemente, a situação epidemiológica pode ter amenizado a pressão por decisões de planejamento e atitudes de prevenção entre as gestantes e MIF não gestantes em nosso estudo. Entretanto a existência de vetores competentes e de populações suscetíveis são sinais de alerta para surgimento de novas endemias. Segundo relatório da OMS, essas condições ocorrem em 61 países, sendo necessárias ações continuadas de educação, prevenção, controle do vetor e planejamento familiar⁸. O ressurgimento de surtos e epidemias de arboviroses é um fenômeno bastante comum em países com condições climáticas favoráveis à reprodução do vetor, como observado o caso da dengue e da febre

amarela. Assim, a população e os órgãos governamentais devem manter a vigilância e as ações de prevenção de forma continuada.

Recentemente nosso grupo identificou uma amostra positiva para o ZIKV procedente da região Sul do Brasil pelo método de metagenômica. Trata-se de um local onde não havia relatos prévios da doença, o que mostra a importância da vigilância epidemiológica permanente no país.

Nosso estudo teve algumas limitações. A população investigada restringiu-se a apenas duas unidades de saúde, ambas no município de São Paulo e situadas em regiões centrais e nobres do município. Com isso, é provável que nossa amostra tenha nível socioeconômico mais alto em relação à população geral. Além disso MIF sem acesso ao serviço de saúde não puderam ser incluídas na pesquisa. Entretanto, essas limitações ressaltam que mesmo entre MIF com acesso à serviços de saúde e com maior nível socioeconômico, o conhecimento sobre formas de prevenção da infecção por ZIKV, em especial o risco de transmissão sexual, é muito restrito. É provável que, em amostras mais representativas da população, o grau de conhecimento seja ainda menor, reforçando a necessidade de intervenções.

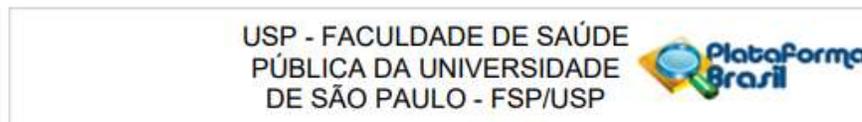
Na ausência de tratamentos antivirais efetivos e de uma vacina preventiva, nossos resultados mostram a importância de promover educação continuada a respeito da infecção por ZIKV à população de MIF, bem como aos profissionais de saúde, a fim de promover uma melhor orientação nos cuidados do pré-natal.

7.Conclusão

As graves consequências da infecção pelo ZIKV durante a gestação enfatizam a importância de analisar o conhecimento e atitudes de MIF gestantes e não gestantes a respeito dos métodos de prevenção contra essa doença. A baixa prevalência de participantes com conhecimento a respeito da transmissão sexual do ZIKV, que demonstramos tanto entre gestantes quanto entre não gestantes, é um dado alarmante, especialmente considerando-se a recente epidemia do ZIKV em nosso país. O acesso a informação de qualidade, seja através dos meios de comunicação em massa, de conteúdos educacionais nas escolas ou em mídias eletrônicas, ou durante o atendimento em unidades de saúde, é uma ferramenta fundamental na prevenção da infecção pelo ZIKV nessa população.

8. Anexos

8.1 Anexo A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial reprodutivo

Pesquisador: Ester cerdeira Sabino

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66564417.0.3001.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.358.114

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um pedido de emenda de projeto, com inclusão de instituição coparticipante: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP.

A pesquisa envolve um estudo de corte transversal, cujo objetivo é avaliar, através da aplicação de um questionário, o grau de conhecimento sobre a infecção por vírus Zika e suas formas de prevenção entre gestantes e não gestantes residentes em áreas de transmissão atual do ZIKV, explorando potenciais barreiras para a prevenção da doença nessa população. A população de estudo é formada por mulheres em idade fértil e gestantes atendidas em Unidades de Atenção Primária ou Secundária de São Paulo. O questionário avaliará o grau de conhecimento das participantes sobre a infecção pelo ZIKV e suas formas de prevenção, bem como avaliará o grau de ansiedade relacionado à doença entre as participantes. Para a avaliação de ansiedade, será utilizada uma versão adaptada da Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar. As respostas ao questionário serão registradas em um formulário eletrônico padronizado e, após a aplicação do questionário, caso tenha interesse, a participante poderá receber esclarecimentos quanto à infecção pelo ZIKV e suas formas de prevenção.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 2.358.114

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Avaliar o grau de conhecimento sobre a infecção pelo ZIKV e suas formas de prevenção entre MIF não gestantes e gestantes, comparando os dois grupos quanto ao conhecimento sobre a transmissão sexual do ZIKV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos potenciais envolvidos nesse estudo restringem-se ao constrangimento que a participante pode apresentar por não saber responder às perguntas do questionário, ou por não realizar de forma adequada as medidas de prevenção da doença.

Benefícios:

Como benefício relacionado à participação no estudo, após a realização do questionário, o investigador oferecerá à participante a possibilidade de revisar suas respostas e fornecer esclarecimentos em relação à suas dúvidas ou respostas incorretas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa que tem como desfecho primário a avaliação da prevalência de mulheres em idade fértil gestantes e não gestantes que desconhecem que a infecção por Zika por ser transmitida por via sexual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

É apresentado um Termo de Anuência do Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza, ciente da participação no projeto de pesquisa.

Como não há outro Termo de Anuência apresentado, imagino tratar-se do único local de pesquisa.

É apresentado um TCLE adequado.

O projeto já foi aprovado pelo Comitê de Ética da FMUSP.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 01.246-904
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 Fax: (11)3061-7779 E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 2.358.114

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma pendência

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_985719E1.pdf	31/08/2017 11:21:48		Aceito
Outros	AnuenciaCSE_GPS.pdf	31/08/2017 11:20:41	Ester cerdeira Sabino	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoassinada.pdf	31/08/2017 11:19:46	Ester cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Parecer_CEPMassinado.pdf	02/04/2017 16:45:58	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	CartaCEP_02042017.pdf	02/04/2017 16:44:54	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	cartilhaMS.pdf	02/04/2017 16:44:30	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CAMZika_protocolo_V1_13032017.docx	02/04/2017 16:43:34	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	Anexo2assinado.pdf	02/04/2017 16:43:16	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Outros	Anexo2_Questionario_nao_gestantes.docx	14/03/2017 12:32:49	Ester cerdeira Sabino	Aceito
Outros	Anexo1_Questionario_gestantes.docx	14/03/2017 12:32:19	Ester cerdeira Sabino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CAMzikaICF_v1_13032017.docx	14/03/2017 12:30:38	Ester cerdeira Sabino	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

8.2. Anexo B - Questionário de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial reprodutivo – versão gestante

Número de identificação: _____ / _____ / _____ Data: _____ / _____ / _____

Questionário de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial reprodutivo

Versão gestante

Pesquisador responsável: Vivian Iida Avelino-Silva
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Bom dia/boa tarde

Meu nome é _____ (nome do investigador), sou pesquisadora da Faculdade de Medicina da USP e gostaria de saber se você pode participar de uma pesquisa. É um questionário que dura cerca de 5-10 minutos e tem o objetivo de avaliar o que as mulheres sabem sobre a Zika.

Triagem: Critérios de inclusão e exclusão

1. Qual é sua idade? _____ anos
(Inclusão: 18-45 anos)
2. Em qual cidade você mora? _____
(Inclusão: residentes da Grande São Paulo)
3. Você tem algum problema de saúde ou fez alguma cirurgia que a impede de ter filhos?
 Sim Não Não sei
(Inclusão: não)
4. Você já teve Zika no passado, ou seu médico falou que você está com suspeita de Zika agora?
 Sim Não Não sei
(Inclusão: não)
1. Você aceita participar desse estudo?
 Sim. **Se SIM: aplicar TCLE** Não
2. Se não em (1), posso saber qual é sua idade? _____ anos
(Inclusão: 18-45 anos)
3. Se não em (1), você poderia dizer qual é o motivo de recusar?
 Falta de tempo
 Não tenho interesse
 Não quero declarar
 Outro: _____

Número de identificação: _____ / _____ / _____ Data: _____ / _____ / _____

Parte I – Dados demográficos e de planejamento familiar

5. Qual é a sua raça/cor?
 Branca Preta Parda Amarela Indígena
 Outra. Qual? _____ Não quero declarar
6. Quantos anos você frequentou a escola (contando a partir do 1º ano)?
 _____ anos
7. Qual é aproximadamente a renda por mês na sua casa?
 a. <500 reais
 b. 500-1000 reais
 c. 1000-1500 reais
 d. 1500-2000 reais
 e. 2000-3000 reais
 f. >3000 reais
8. Quantos filhos você já tem? _____ filhos
9. Como aconteceu esta gravidez?
 Eu planejei ficar grávida
 Eu não planejei ficar grávida, mas não estava tomando cuidados para evitar
 Eu estava tomando cuidados para evitar a gravidez, mas aconteceu
10. Antes de ficar grávida, que método você usava para evitar a gravidez?
 Você pode assinalar todas as alternativas que você usava
 Camisinha (masculina ou feminina) Pílula do dia seguinte
 Pílula diária DIU (dispositivo intrauterino)
 Anticoncepcional injetável Tabela
 Abstinência (não tinha relações) Coito interrompido
 Outra. Qual? _____ Nenhum
11. Você tentou evitar ou adiar a gravidez?
 Sim Não Não sei
12. Se sim: você tentou evitar ou adiar a gravidez por causa do medo da Zika?
 Sim Não Não sei

Número de identificação: _____/_____/_____ Data: ____/____/_____

Parte II – Conhecimentos sobre a infecção pelo Zika vírus

13. Existem casos de Zika na sua cidade?

- Sim Não Não sei

14. Sobre a infecção pelo Zika vírus, assinale verdadeiro ou falso:

- a. Pode ser transmitida pela picada do mosquito Aedes
 Verdadeiro Falso Não sei
- b. Uma pessoa infectada quase sempre tem sintomas
 Verdadeiro Falso Não sei
- c. Pode ser transmitida por relação sexual
 Verdadeiro Falso Não sei
- d. Causa sintomas parecidos com os da Dengue
 Verdadeiro Falso Não sei
- e. Quando acontece em gestantes, pode causar problemas graves no bebê
 Verdadeiro Falso Não sei
- f. O único defeito do bebê ao nascimento causado pela Zika é a microcefalia
 Verdadeiro Falso Não sei
- g. Se a gestante é infectada no final da gravidez não existe risco de defeitos para o bebê
 Verdadeiro Falso Não sei
- h. Caso uma gestante tenha Zika ela pode receber o tratamento para eliminar o vírus
 Verdadeiro Falso Não sei

15. Que cuidados você toma para se proteger da Zika?

- a. Evito ir a locais que tenham mosquitos
 Sempre
 Quase sempre
 Não evito, mas não vou a locais abertos sem necessidade
 Quase nunca evito
 Nunca evito
- b. Uso repelentes contra mosquitos

Número de identificação: _____ / _____

Data: _____ / _____ / _____

- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca
- c. Uso roupas compridas para cobrir a pele
- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca
- d. Meu companheiro usa repelentes
- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca
- e. Meu companheiro usa preservativo nas relações
- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca

8.3 Anexo C - Questionário de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial reprodutivo – versão não gestante

Número de identificação: _____ / _____
 _____ / _____ / _____

Data:

Questionário de conhecimentos e atitudes sobre a infecção pelo Zika vírus entre mulheres com potencial reprodutivo

Versão não gestante

Pesquisador responsável: Vivian Iida Avelino-Silva
 Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Bom dia/boa tarde

Meu nome é _____ (nome do investigador), sou pesquisadora da Faculdade de Medicina da USP e gostaria de saber se você pode participar de uma pesquisa. É um questionário que dura cerca de 5-10 minutos e tem o objetivo de avaliar o que as mulheres sabem sobre a Zika.

Triagem: Critérios de inclusão e exclusão

1. Qual é sua idade? _____ anos
(Inclusão: 18-45 anos)
2. Em qual cidade você mora? _____
(Inclusão: residentes da Grande São Paulo)
3. Você tem algum problema de saúde ou fez alguma cirurgia que a impede de ter filhos?
 Sim Não Não sei
(Inclusão: não)
4. Você já teve Zika no passado, ou seu médico falou que você está com suspeita de Zika agora?
 Sim Não Não sei
(Inclusão: não)
1. Você aceita participar desse estudo?
 Sim. **Se SIM: aplicar TCLE** Não
2. Se não em (1), posso saber qual é sua idade? _____ anos
(Inclusão: 18-45 anos)
3. Se não em (1), você poderia dizer qual é o motivo de recusar?
 Falta de tempo
 Não tenho interesse
 Não quero declarar
 outro: _____

Número de identificação: _____ / _____
 _____ / _____ / _____

Data:

Parte I – Dados demográficos e de planejamento familiar

5. Qual é a sua raça/cor?
- Branca Preta Parda Amarela Indígena
- Outra. Qual? _____ Não quero declarar
6. Quantos anos você frequentou a escola (contando a partir do 1º ano)?
- _____ anos
7. Qual é aproximadamente a renda por mês na sua casa?
- a. <500 reais
 b. 500-1000 reais
 c. 1000-1500 reais
 d. 1500-2000 reais
 e. 2000-3000 reais
 f. >3000 reais
8. Quantos filhos você já tem? _____ filhos
9. Que método você usa para evitar a gravidez? Você pode assinalar todas as alternativas que você usa
- Camisinha (masculina ou feminina) Pílula do dia seguinte
 Pílula diária DIU (dispositivo intrauterino)
 Anticoncepcional injetável Tabela
 Abstinência (não tinha relações) Coito interrompido
 Outra. Qual? _____ Nenhum
10. Você tem planos de ter (mais) filhos?
- Sim Não Não sei
11. Se sim: você está evitando ou adiando a gravidez por causa do medo da Zika?
- Sim Não Não sei

Parte II – Conhecimentos sobre a infecção pelo Zika vírus

12. Existem casos de Zika na sua cidade?
- Sim Não Não sei
13. Sobre a infecção pelo Zika vírus, assinale verdadeiro ou falso:
- a. Pode ser transmitida pela picada do mosquito Aedes

Número de identificação: _____ / _____ / _____

Data:

- Verdadeiro Falso Não sei
- b. Uma pessoa infectada quase sempre tem sintomas
 Verdadeiro Falso Não sei
- c. Pode ser transmitida por relação sexual
 Verdadeiro Falso Não sei
- d. Causa sintomas parecidos com os da Dengue
 Verdadeiro Falso Não sei
- e. Quando acontece em gestantes, pode causar problemas graves no bebê
 Verdadeiro Falso Não sei
- f. O único defeito do bebê ao nascimento causado pela Zika é a microcefalia
 Verdadeiro Falso Não sei
- g. Se a gestante é infectada no final da gravidez não existe risco de defeitos para o bebê
 Verdadeiro Falso Não sei
- h. Caso uma gestante tenha Zika ela pode receber o tratamento para eliminar o vírus
 Verdadeiro Falso Não sei

14. Que cuidados você toma para se proteger da Zika?

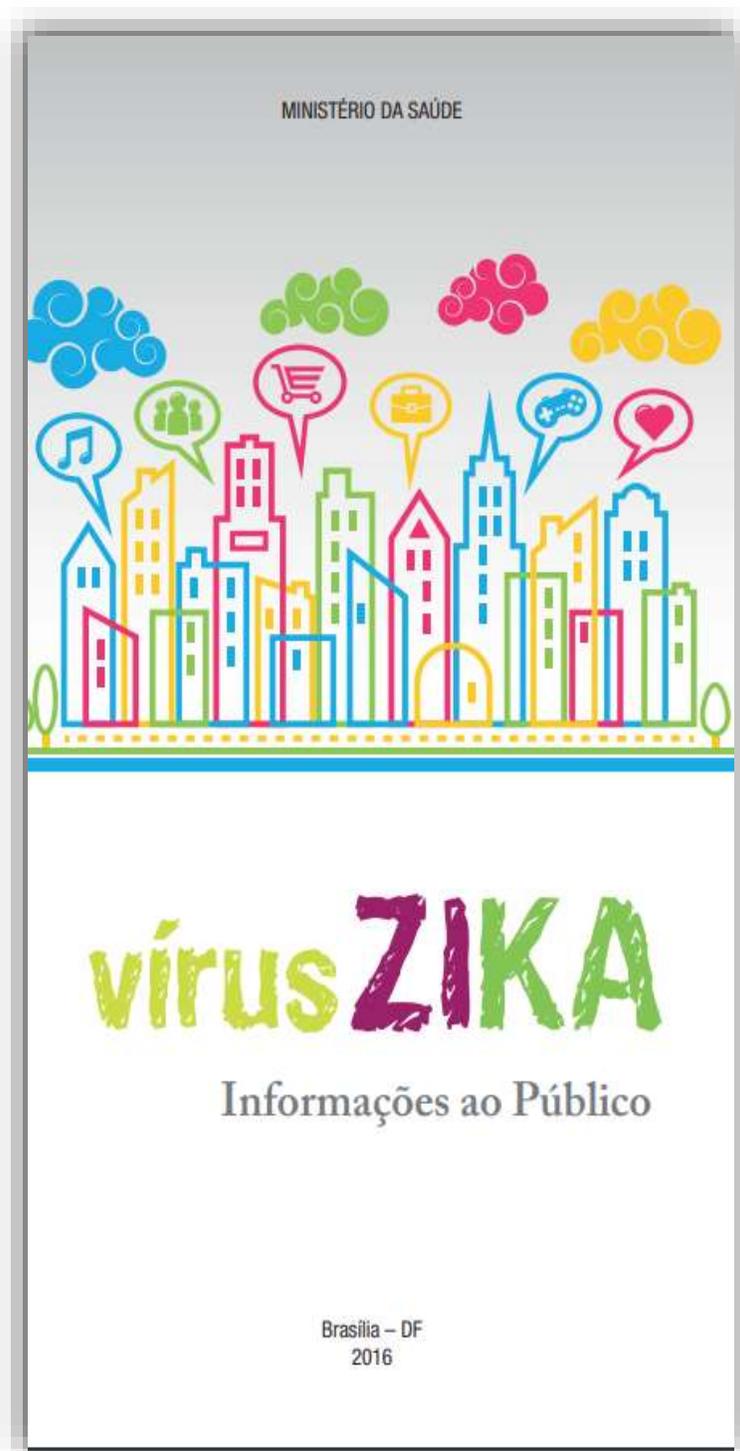
- a. Evito ir a locais que tenham mosquitos
 Sempre
 Quase sempre
 Não evito, mas não vou a locais abertos sem necessidade
 Quase nunca evito
 Nunca evito
- b. Uso repelentes contra mosquitos
 Sempre
 Quase sempre
 Às vezes
 Quase nunca
 Nunca
- c. Uso roupas compridas para cobrir a pele

Número de identificação: _____ / _____ / _____

Data:

- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca
- d. Meu companheiro usa repelentes
- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca
- e. Meu companheiro usa preservativo nas relações
- Sempre
 - Quase sempre
 - Às vezes
 - Quase nunca
 - Nunca

8.4. Anexo D- Cartilha de informações ao público do Ministério da Saúde



PÚBLICO EM GERAL



Prevenção/Proteção

- › Se o mosquito pode matar, ele não pode nascer.
- › Mantenha-se vigilante quanto à limpeza da sua casa, cuidando para que pratinhos com vasos de plantas, lixeira, baldes, ralos, calhas, garrafas, pneus e, até brinquedos, não sirvam de criadouro para as larvas do mosquito.
- › Mantenha-se vigilante quanto à limpeza do seu bairro. Denuncie o acúmulo de lixo e entulho, ou qualquer recipiente que possa abrigar a larva do mosquito.
- › Utilize telas em janelas e portas, use roupas compridas – calças e blusas – e, se vestir roupas que deixem áreas do corpo expostas, aplique repelente nessas áreas.
- › Fique, preferencialmente, em locais com telas de proteção, mosquiteiros ou outras barreiras disponíveis.



Cuidados

- › Caso observe o aparecimento de manchas vermelhas na pele, olhos avermelhados ou febre, busque um serviço de saúde para atendimento.
- › Não tome qualquer medicamento por conta própria.
- › Procure orientação sobre planejamento reprodutivo e os métodos contraceptivos nas Unidades Básicas de Saúde.



Informação

- › Utilize informações dos *sites* institucionais, como o do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde.
- › Se deseja engravidar: busque orientação com um profissional de saúde e tire todas as dúvidas para avaliar sua decisão.
- › Se não deseja engravidar: busque métodos contraceptivos em uma Unidade Básica de Saúde.

GESTANTE



Prevenção/Proteção

- › Utilize telas em janelas e portas, use roupas compridas – calças e blusas – e, se vestir roupas que deixem áreas do corpo expostas, aplique repelente nessas áreas.
- › Fique, preferencialmente, em locais com telas de proteção, mosquiteiros ou outras barreiras disponíveis.



Cuidados

- › Busque uma Unidade Básica de Saúde para iniciar o pré-natal assim que descobrir a gravidez e compareça às consultas regularmente.
- › Vá às consultas uma vez por mês até a 28ª semana de gravidez; a cada quinze dias entre a 28ª e a 36ª semana; e semanalmente do início da 36ª semana até o nascimento do bebê.
- › Tome todas as vacinas indicadas para gestantes.
- › Em caso de febre ou dor, procure um serviço de saúde. Não tome qualquer medicamento por conta própria.



Informação

- › Se tiver dúvida, fale com o seu médico ou com um profissional de saúde.
- › Relate ao seu médico qualquer sintoma ou medicamento usado durante a gestação.
- › Leve sempre consigo a Caderneta da Gestante, pois nela consta todo seu histórico de gestação.

CUIDADOS COM O RECÉM-NASCIDO

- › Proteger o ambiente com telas em janelas e portas, e procurar manter o bebê com uso contínuo de roupas compridas – calças e blusas.
- › Manter o bebê em locais com telas de proteção, mosquiteiros ou outras barreiras disponíveis.
- › A amamentação é indicada até o 2º ano de vida ou mais, sendo exclusiva nos primeiros 6 meses de vida.

- › Caso se observem manchas vermelhas na pele, olhos avermelhados ou febre, procurar um serviço de saúde.
- › Não dar ao bebê qualquer medicamento por conta própria.



Informação

- › Após o nascimento, o bebê será avaliado pelo profissional de saúde na maternidade. A medição da cabeça do bebê (perímetro cefálico) faz parte dessa avaliação.
- › Além dos testes de Triagem Neonatal de Rotina (teste de orelhinha, teste do pezinho e teste do olhinho), poderão ser realizados outros exames.
- › Leve seu bebê a uma Unidade Básica de Saúde para o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento conforme o calendário de consulta de puericultura.
- › Mantenha a vacinação em dia, de acordo com o calendário vacinal da Caderneta da Criança.

CUIDADOS COM O RECÉM-NASCIDO COM MICROCEFALIA

- › Proteger o ambiente com telas em janelas e portas, e procurar manter o bebê com uso contínuo de roupas compridas – calças e blusas.
- › Manter o bebê em locais com telas de proteção, mosquiteiros ou outras barreiras disponíveis.
- › A amamentação é indicada até o 2º ano de vida ou mais, sendo exclusiva nos primeiros 6 meses de vida.
- › Caso se observem manchas vermelhas na pele, olhos avermelhados ou febre, procurar um serviço de saúde.
- › Não dar ao bebê qualquer medicamento por conta própria.
- › Leve seu bebê a uma Unidade Básica de Saúde para o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento conforme o calendário de consulta de puericultura.
- › Mantenha a vacinação em dia, de acordo com o calendário vacinal da Caderneta da Criança.



Informação

- › Além do acompanhamento de rotina na Unidade Básica de Saúde, seu bebê precisa ser encaminhado para a estimulação precoce.
- › Caso o bebê apresente alterações ou complicações (neurológicas, motoras ou respiratórias, entre outras), o acompanhamento por diferentes especialistas poderá ser necessário, a depender de cada caso.
- › **ATENÇÃO:** a alta do bebê da maternidade não deve ser adiada para realização de exame de imagem, pois o exame pode ser agendado para realização de forma ambulatorial.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Ministério da
Saúde



9. Referências:

1. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr.* Published online 2017. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982
2. Lowe R, Barcellos C, Brasil P, et al. The zika virus epidemic in brazil: From discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1). doi:10.3390/ijerph15010096
3. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):59-62. doi:10.15585/mmwr.mm6503e2
4. Teixeira MG, Da Conceição N Costa M, De Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: Detection, control, etiology, and future scenarios. *Am J Public Health.* 2016;106(4):601-605. doi:10.2105/AJPH.2016.303113
5. Organization WH. Prevention of sexual transmission of Zika virus. Published online 2016:5. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204421/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf?sequence=1
6. Diaz-Quijano FA, Chiavegatto Filho ADP. Reduction of the birth rate in São Paulo: a probable effect of the panic caused by the Zika-associated microcephaly epidemic. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):616-617. doi:10.1016/j.annepidem.2017.08.009
7. Saúde M da, Saúde S de V em. *Vírus Zika No Brasil: A Resposta Do SUS;*

2017.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf

8. World Health Organization. *Global Overview ZIKA Epidemiology Update.*; 2019. Accessed October 1, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/zika-epidemiology-update-july-2019.pdf?ua=1>
9. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020;543:34-42. doi:10.1016/j.virol.2020.01.015
10. Gubler DJ, Vasilakis N, Musso D. History and Emergence of Zika Virus. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl 10):S860-S867. doi:10.1093/infdis/jix451
11. Simpson DIH. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Published online 1964. doi:10.1016/0035-9203(64)90201-9
12. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg*. Published online 1969. doi:10.4269/ajtmh.1969.18.411
13. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, et al. Functional RNA during Zika virus infection. *BMC Public Health*. 2018;18(1):219-220. doi:10.1007/s00705-015-2376-4
14. Dick GW, Kitchen SF HA. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46:509-520.

[https://davidcrowe.ca/SciHealthEnv/papers/10889-](https://davidcrowe.ca/SciHealthEnv/papers/10889-ZikaVirusIsolationSerology.pdf)

[ZikaVirusIsolationSerology.pdf](https://davidcrowe.ca/SciHealthEnv/papers/10889-ZikaVirusIsolationSerology.pdf)

15. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. Published online 2009. doi:10.1056/nejmoa0805715
16. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. Published online 2014. doi:10.3201/eid2006.140138
17. Faria NR, Quick J, Claro IM, et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. *Nature*. Published online 2017. doi:10.1038/nature22401
18. Sharma V, Sharma M, Dhull D, Sharma Y, Kaushik S, Kaushik S. Zika virus: An emerging challenge to public health worldwide. *Can J Microbiol*. 2020;66(2). doi:10.1139/cjm-2019-0331
19. Göertz GP, Abbo SR, Fros JJ, Pijlman GP. Functional RNA during Zika virus infection. *Virus Res*. 2018;254:41-53. doi:10.1016/j.virusres.2017.08.015
20. Javed F, Manzoor KN, Ali M, et al. Zika virus: what we need to know? *J Basic Microbiol*. 2018;58(1):3-16. doi:10.1002/jobm.201700398
21. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):487-524. doi:10.1128/CMR.00072-15
22. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, et al. Zika virus infection in pregnant women in rio de janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321-2334. doi:10.1056/NEJMoa1602412

23. Hoen B, Schaub B, Funk AL, et al. Pregnancy Outcomes After ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *Obstet Anesth Dig*. 2018;38(3):131-132. doi:10.1097/01.aoa.0000542352.41212.4b
24. Pomar L, Vouga M, Lambert V, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: Prospective cohort study in French Guiana. *BMJ*. 2018;363:4431. doi:10.1136/bmj.k4431
25. Heitzinger K, Thoroughman DA, Porter KA. Knowledge, attitudes, and practices of women of childbearing age testing negative for Zika virus in Kentucky, 2016. *Prev Med Reports*. 2018;10:20-23. doi:10.1016/J.PMEDR.2018.01.002
26. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible zika virus infection during pregnancy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(1):59-68. doi:10.1001/jama.2016.19006
27. Prevention C for DC and. Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects. Accessed November 6, 2020. <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>
28. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med*. 2017;14(1). doi:10.1371/journal.pmed.1002203
29. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(6):717-722.

doi:10.1002/uog.17303

30. Ali M, Miller K, Folz R, Johnson BR, Kiarie J. Study protocol on establishment of sentinel sites network for contraceptive and abortion trends, needs and utilization of services in Zika virus affected countries. *Reprod Health*. Published online 2017. doi:10.1186/s12978-017-0282-9
31. Prevention C for DC and. *Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects*.; 2019. https://portugues.cdc.gov/zika/healtheffects/birth_defects.html
32. Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA de, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22(2):137-141. doi:10.1016/j.bjid.2018.02.005
33. Smith DW, Mackenzie J. Zika virus and Guillain-Barré syndrome: Another viral cause to add to the list. *Lancet*. 2016;387(10027):1486-1488. doi:10.1016/S0140-6736(16)00564-X
34. Pacheco LD, Saad AF, Hankins GDV, Chiosi G, Saade G. Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1105-1110. doi:10.1097/AOG.0000000000001716
35. Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: A review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(3):266-271. doi:10.1136/jnnp-2016-314310
36. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Zika virus: what, where from and where to? *Pathology*. 2017;49(7):698-706. doi:10.1016/j.pathol.2017.08.002

37. Saiz JC, Martín-Acebes MA, Bueno-Marí R, et al. Zika Virus: What have we learnt since the start of the recent epidemic? *Front Microbiol.* Published online 2017. doi:10.3389/fmicb.2017.01554
38. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion.* Published online 2016. doi:10.1111/trf.13681
39. Hills SL, Russell K, Hennessey M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission — Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(8):215-216. doi:10.15585/mmwr.mm6508e2
40. Gebre Y, Forbes N, Gebre T. Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016;6(10):815-824. doi:10.1016/j.apjtb.2016.08.008
41. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report. *N Engl J Med.* 2018;379(13):1234-1243. doi:10.1056/NEJMoa1613108
42. Petersen E, Wilson ME, Touch S, et al. Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *Int J Infect Dis.* 2016;44:11-15. doi:10.1016/j.ijid.2016.02.001
43. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* Published online

2011. doi:10.3201/eid1705.101939
44. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of zika virus. *Emerg Infect Dis*. Published online 2015. doi:10.3201/eid2102.141363
45. Matheron S, D'Ortenzio E, Leparc-Goffart I, Hubert B, De Lamballerie X, Yazdanpanah Y. Long-Lasting Persistence of Zika Virus in Semen. *Clin Infect Dis*. Published online 2016. doi:10.1093/cid/ciw509
46. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet*. Published online 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)30775-9
47. Nicastrì E, Castillettì C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Eurosurveillance*. Published online 2016. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30314
48. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(5):296-305. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.027
49. ANVISA. Nota Técnica n.º 008/2016/GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA. Nota Técnica n.º 008/2016. Published 2016. https://sbra.com.br/wp-content/uploads/2018/05/Nota-Técnica-n.o-008_2016_GSTCO_GGMED_DIARE_ANVISA.pdf
50. Prevention C for DC and. CDC issues interim travel guidance related to Zika

virus for 14 Countries and Territories in Central and South America and the Caribbean. Center for disease control and prevention. <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0315-zika-virus-travel.html>

51. Goldthwaite LM, Velasquez G. Family planning and the Zika era. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Published online 2016. doi:10.1097/GCO.0000000000000323
52. Diniz D, Medeiros M, Madeiro A. Brazilian women avoiding pregnancy during Zika epidemic. 2017;43(80).
53. Brito M, Fraser I. Zika Virus Outbreak and the Poor Brazilian Family Planning Program. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet*. Published online 2016. doi:10.1055/s-0036-1593411
54. Karkhah A, Nouri HR, Javanian M, et al. Zika virus: epidemiology, clinical aspects, diagnosis, and control of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(11):2035-2043. doi:10.1007/s10096-018-3354-z
55. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Published online 2017. doi:10.15585/mmwr.mm6641a1
56. Singh RK, Dhama K, Karthik K, et al. Advances in diagnosis, surveillance, and monitoring of zika virus: An update. *Front Microbiol*. Published online 2018. doi:10.3389/fmicb.2017.02677
57. Mauk MG, Song J, Bau HH, Liu C. Point-of-Care Molecular Test for Zika Infection. *Clin Lab Int*. 2017;41:25-27. Accessed November 13, 2020.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28819345>

58. Richner JM, Diamond MS. Zika virus vaccines: immune response, current status, and future challenges. *Curr Opin Immunol.* 2018;53:130-136. doi:10.1016/j.coi.2018.04.024
59. Masmajan S, Baud D, Musso D, Panchaud A. Zika virus, vaccines, and antiviral strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(6):471-483. doi:10.1080/14787210.2018.1483239
60. Masmajan S, Musso D, Vouga M, et al. Zika virus. *Pathogens.* 2020;9(11):1-14. doi:10.3390/pathogens9110898
61. Pattnaik A, Sahoo BR, Pattnaik AK. Current status of zika virus vaccines: Successes and challenges. *Vaccines.* 2020;8(2). doi:10.3390/vaccines8020266
62. Baz, Boivin. Antiviral Agents in Development for Zika Virus Infections. *Pharmaceuticals.* 2019;12(3):101. doi:10.3390/ph12030101
63. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, et al. Zika virus RNA replication and persistence in brain and placental tissue. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(3):405-414. doi:10.3201/eid2303.161499
64. Arora HS. A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians. *Glob Pediatr Heal.* 2020;7. doi:10.1177/2333794X20919595
65. World Health Organisation. *WHO Guidelines for the Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus.*; 2019.
66. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure

- United States (Including U.S. Territories), July 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(29):781-793. doi:10.15585/mmwr.mm6629e1
67. Park S, Choi JS, Kim Y. Prevention of Zika virus infection: Knowledge, attitudes, and practices of pregnant women in Korea. *Health Care Women Int.* 2018;39(11):1209-1220. doi:10.1080/07399332.2018.1506455
68. Pooransingh S, Parasram R, Nandram N, Bhagwandeem B, Dialsingh I. Zika virus disease—knowledge, attitudes and practices among pregnant women—implications for public health practice. *Public Health.* 2018;165:146-151. doi:10.1016/J.PUHE.2018.09.025
69. Weldon CT, Riley-Powell AR, Aguerre IM, et al. “Zika is everywhere”: A qualitative exploration of knowledge, attitudes and practices towards Zika virus among women of reproductive age in Iquitos, Peru. Published online 2018. doi:10.1371/journal.pntd.0006708
70. Burgos-Muñoz SJ, Toro-Huamanchumo CJ. Zika knowledge and preventive practices among reproductive-age women from Lambayeque, Peru. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:255-260. doi:10.1016/J.EJOGRB.2018.07.017
71. Correction: Women’s reproductive health knowledge, attitudes and practices in relation to the Zika virus outbreak in northeast Brazil (PLoS ONE (2018) 13:1 (e0190024) DOI: 10.1371/journal.pone.0190024). *PLoS One.* 2018;13(3). doi:10.1371/journal.pone.0195150
72. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and

workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010

73. Saúde M da. Cartilha orienta a população sobre prevenção de infecções do vírus Zika. Blog da saúde. Published 2016. Accessed October 2, 2020. <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/combate-ao-aedes/50523-cartilha-orienta-a-populacao-sobre-prevencao-de-infeccoes-do-virus-zika>
74. Samuel G, Dibartolo-Cordovano R, Taj I, et al. A survey of the knowledge, attitudes and practices on Zika virus in New York City. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1-11. doi:10.1186/s12889-017-4991-3
75. Borges ALV, Moreau C, Burke A, dos Santos OA, Chofakian CB. Women's reproductive health knowledge, attitudes and practices in relation to the Zika virus outbreak in northeast Brazil. van Wouwe JP, ed. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190024. doi:10.1371/journal.pone.0190024