

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Renata Soares Martins

**Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus
Zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo,
2015 a 2018**

São Paulo

2023

Renata Soares Martins

**Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus
Zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo,
2015 a 2018**

Versão Revisada

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação de epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof. Dra. Ana Paula Sayuri Sato

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a) Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Martins, Renata

Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus Zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo, 2015 a 2018 / Renata Martins; orientadora Ana Paula Sato. - São Paulo, 2023.
91 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2023.

1. zika vírus. 2. microcefalia. 3. anormalidades congênitas. 4. gestantes. I. Sato, Ana Paula, orient. II. Título.

Dedicatória

À minha família, pelo carinho, dedicação, paciência e companheirismo de todos os dias.

Em especial ao meu pai, que mesmo em outra dimensão, me acompanha em todos os momentos da minha vida. Obrigada por esse amor infinito!

“Aqueles que amamos não morrem jamais, apenas partem antes de nós”

Chico Xavier

Agradecimentos

À minha orientadora pela dedicação e amizade que me possibilitou a elaboração deste trabalho e aquisição de conhecimento.

Aos meus amigos do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, em especial à Gizelda e Flavia, por sempre acreditarem em mim e me incentivarem a ir em frente.

Aos meus pais, pela paciência, amor, carinho e companheirismo de todos os dias. Por mesmo nos dias difíceis, de cansaço, nervosismo, ansiedade estarem ao meu lado, me apoiando e dispostos a me escutar e ajudar. Sem vocês nada seria possível!!

Ao meu namorado Adriano, pela sua paciência, companheirismo e compreensão de sempre.

A todos que de forma direta ou indireta, contribuíram para minha jornada até aqui.

A Mãe Divina/Deus pela minha vida!

“Coloque o seu coração, mente, intelecto e alma até mesmo
para seus menores atos. Este é o segredo do sucesso”.

Swami Sivananda

Martins, RS. **Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo, 2015 a 2018.** São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2022.

Resumo

Introdução: Entre as doenças emergentes do século XXI, a infecção pelo Zika vírus (ZIKV) foi umas das maiores preocupações e desafios para a saúde pública em todo o mundo, em razão da sua magnitude, dada sua rápida disseminação global e seu grave impacto, decorrente da epidemia de microcefalia e demais alterações fetais associadas a ela. **Objetivos:** Descrever a transmissão do ZIKV no estado de São Paulo, segundo pessoa, tempo e lugar, identificar, descrever e quantificar o espectro de anormalidades e / ou resultados da gestação, incluindo microcefalia, nos fetos e recém-nascidos e analisar a associação entre essas complicações e a infecção pelo ZIKV, bem como outros fatores de risco. **Método:** Estudo de coorte retrospectiva cuja população foi composta por gestantes sintomáticas com suspeita de exposição ao ZIKV. Foram utilizados os dados do Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública (CeVeSP) e do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (SINASC/CIVS/SES). Foram consideradas gestantes expostas aquelas com resultado positivo para ZIKV no RT-PCR e não expostas aquelas com resultado negativo. Foram incluídas todas as gestantes sintomáticas notificadas, no período de 2015 a 2018 no CeVeSP. Utilizamos o modelo teórico hierárquico com a finalidade de analisar e interpretar os resultados à luz do conhecimento existente e lidar com o grande número de variáveis conceitualmente relacionadas. Na análise múltipla foi utilizada a análise de regressão de Poisson robusta, calculando o RR como medida de associação e seu intervalo de confiança (IC 95%). A modificação do efeito da exposição ao ZIKV pelo trimestre de gestação foi

avaliada nas escalas aditiva (RERI) e multiplicativa (razão de RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%), estimando o excesso de risco atribuível e relativo, respectivamente. O nível de significância de todos os testes foi de 5%. **Resultados:** Das 2.299 gestantes notificadas, 29% foram confirmadas com a infecção pelo ZIKV, sendo quase metade solteiras (45%), a maioria de raça/cor da pele branca (74%), com ensino médio completo (54%), e concentradas no nordeste do estado. A proporção de recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central foi de aproximadamente 4%. As gestantes com maior escolaridade apresentaram risco menor de ter uma criança com microcefalia e/ou alteração do SNC. Já as gestantes que tiveram gravidez dupla e o parto foi antes de 37 semanas (pré-termo) ou após 42 semanas (pós-termo) tiveram risco maior de alterações fetais. O risco de uma gestante que teve infecção pelo ZIKV ter um feto com alguma alteração foi de 3,9 (IC 95% 1,835 - 8,411) quando comparado a uma gestante negativa. O trimestre de gestação teve efeito modificador positivo na escala aditiva (RERI: 18,86 – IC 95% 3,52 – 34,19), ou seja, a infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre de gestação aumenta o risco da ocorrência de alterações congênitas. **Conclusão:** Os resultados encontrados neste estudo caracterizam a transmissão do ZIKV em um estado da região sudeste do país e corroboram as evidências de associação entre a infecção pelo ZIKV e ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC. Assim pode subsidiar o direcionamento de ações da Saúde Pública para regiões e locais com maior risco de transmissão da infecção e, conseqüentemente, contribuir para a prevenção de recrudescimento da doença e malformações resultantes da transmissão vertical do vírus.

Descritores: Zika vírus, microcefalia, anormalidades congênitas, gestantes.

Martins, RS. **Association between congenital syndrome and zika virus infection during pregnancy: a cohort study in the state of São Paulo, 2015 to 2018.** São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2022.

Abstract

Introduction: Among the diseases of the 21st century, Zika virus (ZIKV) infection was one of the epidemics of concern and challenges for public health around the world, due to its magnitude, given its rapid global spread and its serious impact on microcephaly and other changes fetuses associated with it. **Aims:** To describe the transmission of ZIKV in the state of São Paulo, according to person, time and place, to identify, describe and quantify the spectrum of abnormalities and/or pregnancy outcomes, including microcephaly, in fetuses and newborns, and to assess the association between these complications and ZIKV infection, as well as other risk factors. **Method:** Retrospective cohort study whose population consisted of symptomatic pregnant women with suspected exposure to ZIKV. Data from the Public Health Emergency Surveillance System (CeVeSP) and the Information System on Live Births of the Center for Strategic Information on Health Surveillance of the São Paulo State Health Department (SINASC/CIVS/SES) were used. Exposed pregnant women were those with a positive result for ZIKV in the RT-PCR and those with a negative result as non-exposed. All symptomatic pregnant women reported in the period from 2015 to 2018 in CeVeSP were included. We used the hierarchical theoretical model in order to analyze and interpret the results in the light of existing knowledge and deal with the large number of conceptually related variables. In the multiple analysis, a robust Poisson regression analysis was used, calculating the RR as a measure of association and its confidence interval (95% CI). The modification of the effect of exposure to ZIKV by the trimester of pregnancy was evaluated in the additive (RERI) and multiplicative (RR ratio) scales and their respective confidence

intervals (95% CI), estimating the attributable and relative excess risk, respectively. The significance level of all tests was 5%. **Results:** Of the 2,299 pregnant women reported, 29% were confirmed to have ZIKV infection, with almost half being single (45%), the majority of white race/skin color (74%), with complete high school (54%), and concentrated in the northeast of the state. The proportion of newborns with central nervous system abnormalities was approximately 4%. Pregnant women with higher education had a lower risk of having a child with microcephaly and/or CNS alterations. Pregnant women who had a double pregnancy and delivery was before 37 weeks (preterm) or after 42 weeks (postterm) had a higher risk of fetal changes. The risk of a pregnant woman who had ZIKV infection to have a fetus with any alteration was 3.9 (95% CI 1.835 - 8.411) when compared to a negative pregnant woman. The trimester of pregnancy had a positive modifying effect on the additive scale (RERI: 18.86 – 95% CI 3.52 – 34.19), that is, ZIKV infection in the first trimester of pregnancy increases the risk of congenital alterations. **Conclusion:** This study characterizes the transmission of the ZIKV in a state in the southeastern region of the country and corroborate the evidence of an association between ZIKV infection and the occurrence of microcephaly and/or CNS alteration. Thus, it can support the direction of Public Health actions to regions and places with greater risk of transmission of the infection and, consequently, contribute to the prevention of resurgence of the disease and malformations resulting from the vertical transmission of the virus.

Descriptors: Zika vírus, Microcephaly, Congenital Abnormalities, Pregnant Women

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 ZIKA VÍRUS	18
1.2 SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKV (SCZ)	21
1.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ZIKA VÍRUS E MICROCEFALIA.....	24
1.4 OUTROS FATORES ASSOCIADOS ÀS ANOMALIAS CONGÊNITAS.....	27
1.5 VIGILÂNCIA DA SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKV	29
2. JUSTIFICATIVA.....	31
3. OBJETIVOS	32
4. MÉTODOS	33
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	33
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	34
4.3 FONTE DE DADOS.....	35
4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	38
4.5. DEFINIÇÕES E CONCEITOS.....	39
4.6. VARIÁVEIS	40
4.7. ANÁLISE DE DADOS.....	42
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	47
5. RESULTADOS.....	48
6. DISCUSSÃO.....	64
7. CONCLUSÕES.....	73
8. REFERÊNCIAS.....	74

Lista de Figuras

Figura 1. Delineamento do estudo.

Figura 2. Modelo hierárquico do estudo.

Figura 3. Modificação de efeito pelo trimestre de gestação.

Figura 4. Fluxograma de tratamento dos dados do estudo.

Figura 5. Distribuição dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de ZIKV segundo ano e mês de notificação e classificação final. São Paulo, 2015 a 2018 (N=2329).

Figura 6. Distribuição dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de ZIKV segundo desfecho da gestação. São Paulo, 2015 a 2018.

Figura 7. Distribuição espacial dos casos confirmados de ZIKV, segundo local de residência. São Paulo, 2015 a 2018.

Lista de tabelas

Tabela 1. Distribuição dos casos de gestantes com suspeita de Zika segundo trimestre de gestação, escolaridade, raça/cor, tipo de parto e quantidade de consultas no pré-natal. São Paulo, 2015-2018.

Tabela 2. Distribuição dos conceitos de gestantes sintomáticas com suspeita de Zika segundo sexo, parto e desfecho. São Paulo, 2015-2018.

Tabela 3. Análise do desfecho de interesse (microcefalia e/ou alteração do SNC) segundo variáveis sociodemográficas, dados da gestação e infecções virais ocorridas durante a gestação. São Paulo, 2015 a 2018.

Tabela 4. Riscos relativos para o desfecho de interesse (microcefalia e/ou alteração do SNC), segundo variáveis do Modelo hierárquico. São Paulo, 2015 a 2018.

Tabela 5. Modificação do efeito da infecção pelo ZIKV na ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC pelo trimestre de gestação. São Paulo, 2015 a 2018.

Lista de Siglas

ZIKV - Zika vírus

SCZ - Síndrome congênita pelo vírus Zika

RT-PCR – Reação da transcriptase reversa

OPS – Organização Pan-Americana da Saúde

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

PC – Perímetro cefálico

RN – Recém-nascido

SNC – Sistema nervoso central

ESPIN – Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional

MS – Ministério da Saúde

CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças Transmissíveis

ESPII – Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

RESP – Registro de Eventos de Saúde Pública

CeVeSP – Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública

STORCH – Sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus

IAL – Instituto Adolfo Lutz

SINASC – Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

CIVS - Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde

ESP – Estado de São Paulo

1. INTRODUÇÃO

Entre as doenças emergentes do século XXI, a infecção pelo Zika vírus (ZIKV) foi umas das maiores preocupações e desafios para a saúde pública em todo o mundo, em razão da sua magnitude, dada sua rápida disseminação global e seu grave impacto, decorrente da epidemia de microcefalia e demais alterações fetais associadas a ela. Até dezembro de 2021, 89 países e territórios tiveram evidências de transmissão autóctone do ZIKV (WHO, 2022).

O rápido impacto e disseminação do surto de Zika na América Latina exigiu uma resposta mundial ágil. A gravidade do surto e a mutação do vírus levaram a muitas questões de pesquisa ainda não respondidas. No curto prazo, isso exigia a implementação de medidas efetivas para responder a essas questões. Para conseguir isso, as autoridades de saúde precisavam aprender mais sobre a gravidade da doença, seu impacto na saúde pública, a eficácia de prevenir e impedir sua propagação e as melhores maneiras de gerenciar e tratar aqueles que foram infectados. Ficou claro, neste surto de ZIKV em 2016 sem precedentes, que a construção de capacidades locais era vital.

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou uma importante iniciativa global para facilitar análises cruzadas de estudos relacionados ao ZIKV em gestantes e seus filhos por meio da criação de protocolos padronizados para estudos de coorte e caso-controle e por meio da criação do Consórcio de Dados de Participantes Individuais (IPD) do ZIKV. O ZIKV IPD Consortium é uma colaboração global projetada para agilizar a resposta internacional ao ZIKV. Em agosto de 2020, 52 estudos de coorte e vigilâncias ativas de 28 países e territórios concordaram em contribuir com dados não identificados para o ZIKV IPD Consortium IPDMA (ZIKA VÍRUS INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA CONSORTIUM, 2020).

A OMS e as agências de saúde pública parceiras continuam a monitorar os dados epidemiológicos de ZIKV por região. Na Região das Américas, onde a incidência da infecção pelo ZIKV atingiu o pico em 2016 e diminuiu substancialmente depois disso, a transmissão continua a ser relatada em alguns países e continua a ser a região da OMS com o maior número de casos de Zika notificados anualmente (WHO, 2022). Todas as áreas com relato de transmissão do ZIKV têm potencial para ressurgimento ou reintrodução, embora a imunidade da população ao ZIKV e ao Flavivirus da dengue, intimamente relacionado, reduza a probabilidade e extensão (WHO, 2022).

Dados divulgados pelo boletim epidemiológico do Ministério da Saúde em junho de 2022 registraram 5.699 casos prováveis de Zika até a semana epidemiológica 21/2022, correspondendo a uma taxa de incidência de 2,7 caso por 100 mil hab. no país. Em relação a 2019, os dados representam um aumento de 14,4% no número de casos e quando comparado com o ano de 2021, observa-se um aumento de 118,9% no número de casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

Desde a identificação do vírus no Brasil, observou-se um aumento nos casos de microcefalia de nove vezes, em relação à média dos cinco anos anteriores (DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017; PETERSEN; JAMIESON; POWERS; HONEIN, 2016; ZANLUCA; MELO; MOSIMANN; SANTOS *et al.*, 2015). As prevalências mais elevadas, em 2015 e 2016, foram observadas na região Nordeste, com redução de 2015 para 2016 (de 12,64 para 7,13 casos por 10 mil nascidos vivos), o que influenciou o decréscimo na prevalência dessa malformação em todo o país (de 3,85 para 3,07 por 10 mil nascidos vivos). Todavia, nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte, as prevalências foram maiores em 2016, comparadas às observadas em 2015 (GARCIA, 2018; MARINHO; ARAÚJO; PORTO; FERREIRA *et al.*, 2016). Quando comparado a região nordeste do país, o número de casos de microcefalia foi menor nas regiões Sul, Sudeste e Norte, o que reforça as

marcantes desigualdades regionais existentes no Brasil (ROSADO; AQUINO; BRICKLEY; FRANÇA *et al.*, 2022).

Muitos estudos foram realizados com o propósito de avaliar a associação entre a infecção pelo ZIKV durante a gestação e a ocorrência de malformações congênitas (BRASIL; PEREIRA JR; MOREIRA; RIBEIRO NOGUEIRA *et al.*, 2016; DE ARAÚJO; DE ALENCAR XIMENES; DE BARROS MIRANDA-FILHO; SOUZA *et al.*, 2017; RASMUSSEN; JAMIESON; HONEIN; PETERSEN, 2016; CLEMENTE; BRICKLEY; PAIXÃO *et al.*, 2020). Tais estudos demonstraram que a infecção pelo Zika durante a gestação pode causar inúmeras alterações no feto, incluindo microcefalia, desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, problemas de deglutição, contraturas de membros, anormalidades auditivas e oculares, e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem. Há consenso de que o ZIKV é uma causa de microcefalia e outras complicações neurológicas, as quais, em conjunto, constituem a síndrome congênita pelo ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b; MIRANDA-FILHO; MARTELLI; XIMENES *et al.*, 2016; MARTINES; BHATNAGAR; DE OLIVEIRA RAMOS; DAVI *et al.*, 2016; PAHO, 2016).

No entanto o ZIKV é apenas parte de um grupo de doenças infecciosas que podem ser transmitidos ao feto e causar microcefalia. Os fatores de risco envolvidos com a ocorrência da microcefalia podem ser genéticos, envolvendo a presença de variantes genéticas patogênicas ou alterações cromossômicas no indivíduo afetado; pode ser resultado de fatores de risco ambientais, como a infecção gestacional por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e ZIKV (que formam o acrônimo STORCH-Z), doenças ou condições maternas, como a diabetes ou a desnutrição, bem como a exposição intrauterina a substâncias teratogênicas como álcool, radiação, medicamentos e outras substâncias teratogênicas. A combinação de diferentes fatores de risco pode representar uma causa multifatorial para a ocorrência da

microcefalia. A microcefalia pode ser também de origem familiar, ou seja, o recém-nascido apresenta esta condição, sem necessariamente apresentar anomalias cerebrais e alterações neurológicas (DEVAKUMAR; BAMFORD; FERREIRA; BROAD *et al.*, 2018).

1.1 ZIKA VÍRUS

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 de um macaco *Rhesus* na floresta Zika de Uganda, recebendo a denominação do local de origem (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; PETERSEN; JAMIESON; POWERS; HONEIN, 2016). Em 1948, o Zika também foi isolado de mosquitos *Aedes africanus* presos na mesma floresta. A doença humana causada pelo ZIKV foi reconhecida pela primeira vez na Nigéria em 1953, quando a infecção viral foi confirmada em três pessoas (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; PETERSEN; JAMIESON; POWERS; HONEIN, 2016).

Antes de 2007, poucos casos de infecção humana pelo ZIKV foram relatados e não era um problema de saúde pública (MUSSO; GUBLER, 2016). O primeiro surto notificado ocorreu em 2007 na ilha de Yap nos Estados Federados da Micronésia (Pacífico Ocidental), seguido por uma epidemia maior na Polinésia Francesa no Pacífico Sul em 2013 e 2014, com cerca de 30.000 infecções sintomáticas (DUFFY; CHEN; HANCOCK; POWERS *et al.*, 2009; MUSSO; NILLES; CAO-LORMEAU, 2014).

No Brasil, clusters de doenças exantemática por causa desconhecida foram inicialmente reportados em vários estados da região nordeste em julho de 2014, e as autoridades sanitárias estaduais notificaram oficialmente surto em fevereiro de 2015 (DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017; HEUKELBACH; ALENCAR; KELVIN; DE OLIVEIRA *et al.*, 2016). Em 29 de abril de 2015, o ZIKV foi identificado pela

primeira vez quando ocorreu um surto de doença exantemática semelhante no estado da Bahia (ZANLUCA; MELO; MOSIMANN; SANTOS *et al.*, 2015).

ZIKV é um arbovírus emergente pertencente à família *Flaviviridae* como a febre amarela, dengue, vírus do Nilo Ocidental e encefalite japonesa (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; PETERSEN; JAMIESON; POWERS; HONEIN, 2016). Até o momento são conhecidas e descritas duas linhagens do vírus: uma africana e outra asiática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). A principal forma de transmissão ocorre pela picada de fêmeas infectadas de *A. aegypti*. No entanto, também temos transmissão vertical, que está relacionada à malformações no feto, incluindo aborto; transmissão sexual; e transmissão por via transfusional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b; SILVA; NISHIYA; FERREIRA, 2018).

A transmissão compreende dois ciclos: um intrínseco, que sucede no ser humano, e outro extrínseco, no vetor. Estima-se que o período de incubação intrínseco do Zika seja de 2 a 7 dias, em média, e o período de incubação extrínseco seja semelhante ao de dengue, variando de 8 a 12 dias. Depois do período de incubação extrínseco, o mosquito permanece infectante até o final da sua vida (6 a 8 semanas), sendo capaz de transmitir o vírus para um hospedeiro suscetível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a; MUSSO; GUBLER, 2016).

Todos os indivíduos não previamente expostos ao ZIKV (suscetíveis) têm risco de adquirir infecção e manifestar a doença. A Sociedade Brasileira de Infectologia ressalta que até o momento, não se conhece o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a, MUSSO; GUBLER, 2016).

A doença causada pelo ZIKV se caracteriza, principalmente, por manifestações clínicas brandas e autolimitadas; muitas vezes, o sintoma que ocasiona a busca pelo serviço de saúde é o exantema pruriginoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

Na maioria das vezes, a doença é autolimitada, durando aproximadamente de 4 a 7 dias, podendo estar acompanhada das seguintes manifestações: exantema maculopapular, febre, artralgia, conjuntivite não purulenta, cefaleia, mialgia e prurido. Foram descritos ainda casos de síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas. Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Esta forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou anomalias congênitas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a, MUSSO; GUBLER, 2016).

O diagnóstico laboratorial é feito através do isolamento viral, detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR), sorologia IgM, teste rápido imunocromatográfico IgM/IgG (triagem). O diagnóstico diferencial é feito com as seguintes doenças: dengue, chikungunya, parvovírus, rubéola, sarampo e riquetsioses, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a, MUSSO; GUBLER, 2016).

Conforme descreve a Portaria GM/MS Nº 3.418, de 31 de agosto de 2022, dengue, chikungunya e Zika são doenças de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e/ou confirmado deve ser comunicado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica (SAÚDE, 2022a), por meio da ficha de notificação/conclusão (SINAN). São casos suspeitos de ZIKV todo caso que apresente exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais sintomas - febre, hiperemia conjuntival, poliartralgia, edema periarticular. E confirmado todo caso com confirmação laboratorial, através do isolamento viral, detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR) e/ou sorologia IgM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

1.2 SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKV (SCZ)

Com base em estudos observacionais, de coorte e de caso-controle, há um consenso científico de que o ZIKV é uma causa de microcefalia e outras complicações neurológicas que, em conjunto, constituem a Síndrome Congênita do vírus Zika (SCZ) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b; BRASIL; PEREIRA JR; MOREIRA; RIBEIRO NOGUEIRA *et al.*, 2016; DE ARAÚJO; DE ALENCAR XIMENES; DE BARROS MIRANDA-FILHO; SOUZA *et al.*, 2017; RASMUSSEN; JAMIESON; HONEIN; PETERSEN, 2016; CLEMENTE; BRICKLEY; PAIXÃO *et al.*, 2020). A SCZ foi incluída na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional em 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b).

Dessa forma, sabe-se que além da microcefalia congênita, uma série de manifestações, incluindo desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, problemas de deglutição, contraturas de membros, anormalidades auditivas e oculares, e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem podem ocorrer em neonatos expostos ao ZIKV durante a gestação (CALVET; DOS SANTOS; SEQUEIRA, 2016; FALUYI; OBADARE; SANGEM; ONUGBU *et al.*, 2016; FLORES; BURGESS; RAJNIK, 2016; MO; ALFEREZ SALADA; TAMBYAH, 2016; NHAN; CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014; WIWANITKIT; WIWANITKIT, 2016).

Os principais achados de neuroimagem incluem calcificações corticais, subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia. Embora a microcefalia congênita seja o achado inicial para o reconhecimento da síndrome, algumas das manifestações neurológicas ocorrem sem a microcefalia associada e só se tornam evidentes após o nascimento (CALVET; DOS SANTOS; SEQUEIRA, 2016; FALUYI; OBADARE; SANGEM; ONUGBU *et al.*, 2016;

FLORES; BURGESS; RAJNIK, 2016; MO; ALFEREZ SALADA; TAMBYAH, 2016; NHAN; CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014).

A microcefalia é uma condição em que uma criança apresenta a medida do perímetro cefálico (PC) substancialmente menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade. A microcefalia é um sinal clínico e não uma doença. Os recém-nascidos (RNs) com microcefalia correm o risco de atraso no desenvolvimento neurológico e intelectual, podendo também desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais (WORLD; ORGANIZATION, 2016).

No Brasil, desde o início da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), declarada em 11 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde adotou definições operacionais com base no PC, visando identificar o maior número de RNs para investigação. Inicialmente, em novembro de 2015, foi adotada a medida mais sensível de 33 cm para ambos os sexos, considerando como referência as crianças a termo (37 ou mais semanas de gestação). Posteriormente, reduziu-se a medida de referência do perímetro cefálico para 32 cm para ambos os sexos, utilizando como referência curva de Fenton, após surgirem novas evidências dos estudos de campo. Finalmente, em março de 2016, uma definição padrão internacional para microcefalia foi adotada, alinhada às orientações da OMS, sendo adotadas para crianças a termo as medidas de 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos. Em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de *InterGrowth* (INTERGROWTH-21ST) para ambos os sexos. Na tabela de referência *InterGrowth*, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência será 30,24 cm para meninas e 30,54 cm para meninos. No entanto, é preciso que seja consultada a tabela para cada idade e sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b; VICTORA; SCHULER-FACCINI; MATIJASEVICH; RIBEIRO *et al.*, 2016).

Segundo a OMS, informações sobre a prevalência de microcefalia congênita são limitadas. Em todo o mundo, os registros de defeitos congênitos apresentam taxas de microcefalia congênita variando de 0,5 por 10.000 nascimentos (0,005%) a 10-20 por 10.000 nascimentos (0,1-0,2%), considerando a definição de perímetro cefálico menor ou igual a -3 desvios-padrão para idade e sexo (microcefalia severa). Essas estimativas incluem natimortos e abortos, mas excluem os casos de microcefalia associada à anencefalia ou à encefalocele (WHO, 2016).

Segundo dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) de 2020, a prevalência de microcefalia congênita no Brasil é estimada em 1,9 por 10.000 nascimentos (intervalo de confiança de 95%: 1,5 a 2,3 por 10.000 nascimentos); e no estado de São Paulo de 1,4 por 10.000 nascimentos. Esta estimativa foi obtida a partir de uma correção das tendências seculares e sazonais existentes, bem como o efeito de hospitais com taxas extremas de prevalência (LOPEZ-CAMELO, S. J. ORIOLI; CASTILLA, 2020).

1.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ZIKA VÍRUS E MICROCEFALIA

Em outubro 2015, o Ministério da Saúde (MS) confirmou um aumento na prevalência de microcefalia ao nascer no nordeste do país, comparado às estimativas registradas anteriormente (cerca de 0,5/10.000 nascidos vivos), que são baseadas nas informações obtidas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (DE OLIVEIRA, 2016; DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017). Tendo em vista esta alteração do padrão de ocorrência de microcefalia no Brasil em 2015, o MS declarou situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), por meio da Portaria Nº 1.813 de 11 de novembro de 2015 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Em dezembro também, foi identificado o RNA do ZIKV por teste de reação em cadeia da polimerase via RT-PCR em amostras de líquido amniótico de duas gestantes, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia no ultrassom pré-natal (CALVET; AGUIAR; MELO; SAMPAIO *et al.*, 2016; OLIVEIRA MELO; MALINGER; XIMENES; SZEJNFELD *et al.*, 2016), e o RNA do ZIKV de diversos tecidos corporais, inclusive o cérebro, de uma criança com microcefalia que faleceu no período neonatal imediato (MLAKAR; KORVA; TUL; POPOVIĆ *et al.*, 2016). Esses eventos suscitaram novos alertas do Ministério da Saúde, do Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças Transmissíveis (CDC) dos Estados Unidos sobre a possível associação de microcefalia com o recente surto de infecção pelo ZIKV no país.

Rapidamente percebeu-se a disseminação da doença pelo território brasileiro e mundial. A circulação do ZIKV foi confirmada por meio de exames laboratoriais em várias unidades da federação e em outros países (PETERSEN; JAMIESON; POWERS; HONEIN, 2016). Devido ao impacto na saúde pública de um agravo incomum, e a necessidade de uma resposta urgente e coordenada pelo risco de propagação internacional, o evento passou a ser

classificado como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b), tendo seu fim declarado em novembro de 2016. Porém, mesmo com o encerramento, a OMS considerou que o ZIKV continua sendo um desafio para a saúde pública.

No Brasil, foi mantida Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) até maio de 2017. Em novembro de 2020, completou-se 5 anos desde a publicação da Portaria nº 1.813 que declarou ESPIN, no entanto, passados esses anos, ainda existe a possibilidade de recrudescimento da doença e desafios a serem enfrentados.

Entre os anos de 2015 e 2020, foram notificados ao Ministério da Saúde 19.622 casos suspeitos de SCZ, dos quais 3.577 (18,2%) foram confirmados. Considerando apenas o ano de 2020, 1.007 novos casos foram notificados, dos quais 35 (3,5%) foram confirmados e 597 (59,3%) permanecem em investigação. Muito embora o período de emergência tenha sido encerrado, novos casos de SCZ continuam ocorrendo no país. A ocorrência de nascidos vivos com SCZ se deu, em sua maioria, nos anos de 2015 e 2016, com maior concentração de casos na região Nordeste do país (2015: n=1.212 ou 88,1% dos nascidos vivos neste ano; 2016: n=784 ou 49,8%), seguida da região Sudeste (2015: n=108 ou 7,9% dos nascidos vivos neste ano; 2016: n=450 ou 28,6%). Em 2020, nasceram 20 crianças confirmadas com SCZ, a maior parte residente na região Sudeste (n=14), no estado de Minas Gerais (n=12) e no município de Belo Horizonte (n=5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A relação causal entre a infecção pelo ZIKV e microcefalia foi apontada em estudo realizado por Rasmussen et al em 2016. O autor demonstra que a relação causal sustenta-se por haver força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, plausibilidade, coerência e analogia (RASMUSSEN; JAMIESON; HONEIN; PETERSEN, 2016).

Estudos epidemiológicos nacionais e internacionais foram realizados com o objetivo de verificar esta associação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia. Araujo et al.

realizou estudo caso-controle em oito hospitais públicos de Recife em que obteve como resultados que no período de 15 de janeiro a 30 de novembro de 2016, dos 91 casos recrutados, 32(35,0%) tiveram infecção pelo ZIKV confirmada e, dos 173 controles, nenhum teve a infecção. O OR global foi de 73,1 (95% CI 13,0 – ∞) para microcefalia e infecção por ZIKV, concluindo que a ocorrência da microcefalia está relacionada com a infecção congênita do ZIKV (DE ARAÚJO; DE ALENCAR XIMENES; DE BARROS MIRANDA-FILHO; SOUZA *et al.*, 2017; DE ARAÚJO; RODRIGUES; DE ALENCAR XIMENES; DE BARROS MIRANDA-FILHO *et al.*, 2016).

Um estudo de coorte de gestantes no estado do Rio de Janeiro foi realizado com o mesmo objetivo, onde foram recrutadas 345 gestantes sintomáticas de setembro de 2015 a maio de 2016. Destas, 182 (53,0%) tiveram resultado positivo para ZIKV. Das gestantes positivas para ZIKV, 46,0% tiveram desfechos adversos gerais (anormalidades do sistema nervoso central) e nas com resultados negativos apenas 11,5% ($p < 0,001$). Os resultados adversos foram observados independentemente do trimestre durante o qual as mulheres foram infectadas com ZIKV (55,0% apresentaram resultados adversos no primeiro trimestre, 52,0% no segundo trimestre e 29,0% no terceiro trimestre) (BRASIL; PEREIRA JR; MOREIRA; RIBEIRO NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Outro estudo de coorte realizado na Guiana Francesa no período de 1 de janeiro a 15 de julho de 2016 avaliou 301 gestantes com confirmação laboratorial para Zika e 399 gestantes com resultado negativo. Em geral, o número total de fetos com comprometimento do SNC foi maior no grupo infectado do que no grupo controle (9,0% contra 4,3%, risco relativo, 2,1 - IC 95%, 1,2-4,1). Houve um risco aumentado de microcefalia nos infectados em comparação com o grupo controle (1,7% vs 0,3%, risco relativo, 6,6 - IC 95%, 0,8-57,8) (POMAR; MALINGER; BENOIST; CARLES *et al.*, 2017).

E estudo realizado nos territórios franceses na América (Guiana Francesa, Guadalupe e Martinica) obteve que dos 555 fetos e recém-nascidos das 546 gestantes sintomáticas recrutadas, 7% tiveram alterações neurológicas e oculares associado com a infecção pelo ZIKV e 5,8% tiveram microcefalia (HOEN; SCHAUB; FUNK; ARDILLON *et al.*, 2018).

1.4 OUTROS FATORES ASSOCIADOS ÀS ANOMALIAS CONGÊNITAS

As anomalias congênitas identificadas no nascimento compõem um grupo de anormalidades estruturais ou funcionais de origem pré-natal que podem ser causados por fatores genéticos, envolvendo a presença de variantes genéticas patogênicas ou alterações cromossômicas no indivíduo afetado; fatores ambientais, como as infecções gestacional, doenças ou condições maternas, como a diabetes ou a desnutrição, bem como a exposição intrauterina a substâncias teratogênicas como álcool, radiação, medicamentos e outras substâncias teratogênicas (GILI; POLETTA; GIMÉNEZ; PAWLUK *et al.*, 2016; ORGANIZATION, 2015; WRIGHT JR, 1966).

Barreto realizou estudo em que foram analisadas células progenitoras neurais (NPCs) de três pares de gêmeos dizigóticos discordante para SCZ. Como resultado, foi encontrado que o ZIKV replica significativamente mais em NPCs derivadas de hiPSC de bebês afetados pela SCZ do que nos não afetados, revelando um padrão diferente em NPCs dos bebês com SCZ em comparação com indivíduos não afetados (BARRETO, 2005). Esse achado corrobora o fato de que além da infecção pelo ZIKV, outros fatores estão associados às anormalidades apresentadas pelos RNs, sendo o fator genético importante nesta associação.

Até 2015, os patógenos mais frequentemente relacionados às infecções intrauterinas eram a bactéria *Treponema pallidum* que causa a sífilis (S), o protozoário *Toxoplasma gondii* que causa a toxoplasmose (TO) e os vírus da rubéola (R), citomegalovírus (C), vírus herpes

simplex (H), compondo o acrônimo STORCH. A partir da epidemia de ZIKV, observou-se a forte associação de malformações congênitas e condições neurológicas com a infecção pelo ZIKV durante a gestação, levantando-se à necessidade do monitoramento integrado das malformações congênitas decorrentes de infecções durante a gestação e ampliando o acrônimo STORCH com adição do Zika (Z) – STORCH+ZIKA (FORD-JONES, 1999; WRIGHT JR, 1966, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Vários fatores podem estar envolvidos na determinação se o feto será afetado por uma infecção materna, sendo que a gravidade da infecção na mãe provavelmente influencia a gravidade da infecção no feto ou no RN, ou seja, quanto mais grave for a infecção na mãe, mais grave será a infecção no feto. No entanto, o tipo de infecção é um fator importante, pois certas infecções virais parecem causar uma doença mais grave no feto do que na mãe, como foi observado com o ZIKV. Outras infecções, que podem ser graves na mãe, causam apenas manifestações clínicas menores no feto ou no RN (MARTINES; BHATNAGAR; DE OLIVEIRA RAMOS; DAVI *et al.*, 2016; MOORE; STAPLES; DOBYNS; PESSOA *et al.*, 2017; WALLON; LIOU; GARNER; PEYRON, 1999; WRIGHT JR, 1966).

1.5 VIGILÂNCIA DA SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKV

A associação entre microcefalia e a infecção por ZIKV na gestação levou à estruturação de um sistema de vigilância nacional específico para microcefalia: Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP). O objetivo principal dessa vigilância era descrever o padrão epidemiológico de ocorrência de microcefalias relacionadas a infecção no território nacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Os casos suspeitos de SCZ são notificados por profissionais de saúde nos formulários eletrônicos online (RESP) e assim levantadas informações detalhadas sobre as condições clínicas da gestante no pré-natal e do produto da gestão, seja abortamento, óbito fetal ou recém-nascido para confirmação ou descarte do caso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

No estado de São Paulo, além das notificações no RESP, desde o início da epidemia de ZIKV foi estruturada uma vigilância das gestantes suspeitas de infecção pelo ZIKV. Esta vigilância permite o diagnóstico laboratorial de ZIKV em diferentes municípios do Estado bem como a caracterização clínica e epidemiológica dos casos e os desfechos das gestações (natimorto, aborto, óbito neonatal, recém-nascido saudável, microcefalia congênita e/ou outras anomalias do sistema nervoso central). Foi optado por uma vigilância mais sensível, em que se enquadram como suspeitas todas gestantes com quadro de exantema, em qualquer idade gestacional, descartado outras hipóteses diagnósticas.

O monitoramento dos casos de gestantes sintomáticas expostas ao ZIKV foi baseado na formulação de uma ficha específica para investigação dos casos de gestante com exantema dentro do Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública (CeVeSP). Esse instrumento foi elaborado pela Central/CIEVS em parceria com a Divisão de Dengue, Chikungunya e Zika do Centro de Vigilância Epidemiológica ‘Prof Alexandre Vranjac’ da Secretaria de estado da Saúde do estado de São Paulo (SES), com o objetivo de caracterizar e

acompanhar as gestantes que apresentam exantema. Os campos foram elaborados para caracterização de tempo, lugar e pessoa, exames laboratoriais para diagnóstico infeccioso, PCR para ZIKV e desfecho do conceito.

Todos os municípios do estado de São Paulo têm a obrigatoriedade de notificar o caso de gestante com suspeita de infecção pelo ZIKV no Sinan, e recomenda-se que também sejam notificados no CeVeSP.

Após o término do monitoramento da gestação pelo CeVeSP, caso o desfecho seja o nascimento de um recém-nascido com alguma malformação, este é notificado no RESP para acompanhamento e investigação da doença.

Os dados coletados por essa vigilância permitem o acompanhamento de uma coorte de gestante, desde a suspeita da infecção pelo ZIKV, até seu diagnóstico laboratorial e desfecho da gestação, possibilitando o estudo da transmissão e impacto do ZIKV no estado de São Paulo.

2. JUSTIFICATIVA

A associação entre microcefalia e a infecção pelo ZIKV na gestação foi reconhecida através de estudos nacionais e internacionais, principalmente por estudos de série de casos. Estudos de casos são importantes para avaliação inicial de agravos ainda mal conhecidos, como era o caso da associação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia. A partir da confirmação desta associação, estudos populacionais (coorte e caso controle), que apresentam alto grau de confiabilidade, começaram a ser realizados com intuito de confirmar a causalidade. No Brasil os casos de SCZ tiveram comportamento distintos de acordo com a região do país. A região sudeste, quando comparada à região nordeste, apresentou menos casos da doença. Desta forma, este trabalho tem por objetivo descrever a transmissão do ZIKV e analisar a ocorrência da SCZ no estado de São Paulo, região sudeste do país, identificando o espectro de anormalidades, incluindo microcefalia, nos fetos e recém-nascidos de gestantes e identificar outros fatores de risco para as malformações com intuito de identificar áreas e grupos populacionais de maior risco e assim subsidiar ações para a prevenção do ressurgimento da doença no estado.

3. OBJETIVOS

- ✓ Descrever a transmissão do ZIKV no estado de São Paulo, segundo pessoa, tempo e lugar.
- ✓ Identificar, descrever e quantificar o espectro de anormalidades e / ou resultados da gestação, incluindo microcefalia, nos fetos e recém-nascidos de gestantes sintomáticas.
- ✓ Analisar a associação entre essas complicações e a infecção pelo ZIKV.
- ✓ Verificar a associação entre o tempo da infecção pelo ZIKV na gestante (trimestre) e a ocorrência de anormalidades no feto.
- ✓ Verificar a associação das anormalidades e/ou resultados da gestação com outros potenciais fatores: variáveis sociodemográficas (escolaridade da mãe, situação conjugal, raça/cor da mãe, idade da mãe, dados de gestações anteriores e dados da gestação atual) e outras infecções na gravidez (STORCH).

4. MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva de gestantes sintomáticas com suspeita de exposição ao ZIKV e seus conceitos.

Os dados desta coorte de gestantes foram obtidos do sistema de notificação de emergência em Saúde Pública da Secretaria da Saúde do estado de São Paulo, que recebe as notificações de toda gestante com suspeita de infecção pelo ZIKV e por meio deste mesmo sistema detecta o desfecho da gestação (criança saudável ou com alteração).

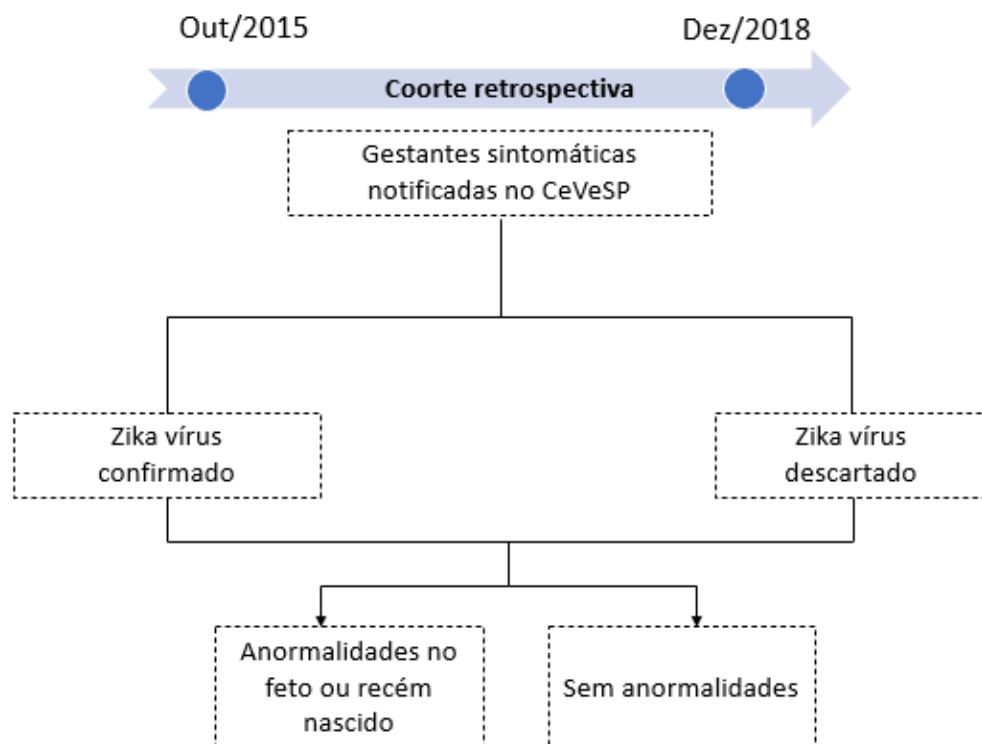


Figura 1. Delineamento do estudo.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estado de São Paulo, local do estudo, desde 2015 monitora e investiga gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV (quadro agudo de exantema em qualquer idade gestacional).

O estado de São Paulo possui uma área territorial de 248.219.485 km² distribuído em 645 municípios e uma população estimada para o ano de 2021 de 46.649.132 pessoas (IBGE, 2021).

O índice de desenvolvimento humano (IDH), que é composto a partir de dados de expectativa de vida ao nascer, educação e PIB, é de 0,783 no estado. E o índice de GINI, ou seja, a medida de desigualdade de renda, é de 0,45 (IBGE, 2021).

Segundo dados da Fundação SEADE, em 2022 o estado de São Paulo teve 45.147.891 nascidos vivos, sendo a maior parte do sexo masculino e de mães com idade entre 20 e 29 anos(SEADE, 2022).

A taxa de mortalidade geral em 2020 foi de 7,8/100.000 hab-ano (347.735 óbitos por 44.639.899), sendo a maior taxa em pessoas com idade acima de 60 anos (37,1/100.000 hab-ano). E a taxa de mortalidade infantil foi de 9,75/1.000 nascidos vivos (5.362 óbitos de menores de 1 ano / 550.181 nascidos vivos), sendo metade neonatal precoce (2.734 óbitos) (SEADE, 2020).

As malformações congênicas foram a segunda principal causa de mortalidade infantil, com taxa de 2,53/1.000 nascidos vivos em 2020 (SEADE, 2020).

Dados de 2006 mostram que 16,2% das mães de crianças nascidas naquele ano tinham idade entre 15 e 19 anos e a porcentagem de gestantes que tiveram 7 ou mais consultas de pré-natal foi de 74% (IBGE, 2011).

4.3 FONTE DE DADOS

Como fonte de dados foram utilizados os dados do Sistema de Vigilância de Emergência em Saúde Pública (CeVeSP) e do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIVS) da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (SES).

4.3.1 Sistema de Vigilância de Emergência em Saúde Pública (CeVeSP)

O CeVeSP é uma plataforma web dinâmica de notificação de eventos e agravos de interesse em saúde pública do estado de São Paulo, que emite relatórios em tempo real e contém ferramentas para identificar e acompanhar eventos, além das investigações de agravos de importância em saúde pública, permitindo uma resposta mais oportuna às emergências de Saúde Pública ou situações de risco.

A princípio o CeVeSP foi pensado para responder a necessidade de resposta diante dos casos graves e óbitos de dengue, pois permitia uma notificação rápida dos casos, bem como sua análise epidemiológica. Posteriormente foi utilizado para vigilância de outros agravos/eventos que necessitavam de resposta rápida e efetiva, como: (1) Vigilância das gestantes com exantema; (2) Eventos de massa; (3) Vigilância de COVID-19; (4) Vigilância das conjuntivites – apoio à área técnica de Oftalmologia; (5) Vigilância da hepatite A – apoio à área técnica de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar.

Na vigilância das gestantes com exantema o monitoramento dos casos foi baseado na formulação de uma ficha específica para investigação destas gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV. Esse instrumento foi elaborado pela Central/CIEVS em parceria com a Divisão de Dengue, Chikungunya e Zika do Centro de Vigilância Epidemiológica ‘Prof Alexandre Vranjac’ da Secretaria de estado da Saúde do estado de São Paulo (SES), com o

objetivo de caracterizar e acompanhar as gestantes que apresentam exantema. Os campos foram elaborados para caracterização de tempo, lugar e pessoa, exames laboratoriais para diagnóstico infeccioso, PCR para ZIKV e desfecho do conceito (anexos).

4.3.2 Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)

No Brasil, a base legal para o monitoramento dos nascimentos data da década de 1970, entretanto, somente nos anos 1990 foi criado o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Em 1998, esse sistema já se encontrava em funcionamento em todos os municípios do país. É um sistema informatizado com a premissa de descentralização do processo de coleta, processamento e consolidação de dados quantitativos e qualitativos, referentes aos óbitos e nascimentos informados em todo território nacional (OLIVEIRA; ANDRADE; DIMECH; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

O SINASC, cuja função é coletar e processar dados demográficos e epidemiológicos sobre o recém-nascido, a mãe, o pré-natal e o parto, é alimentado pela Declaração de Nascido Vivo (DNV) (anexos) (OLIVEIRA; ANDRADE; DIMECH; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A partir da base de dados do SINASC é possível conhecer o perfil de nascidos vivos, identificando seus diversos aspectos: peso ao nascer, condições de vitalidade, idade da mãe, prematuridade, distribuição espacial e temporal, entre outros.

4.3.3 Relacionamento de base de dados – linkage

Foi realizado relacionamento entre base de dados do tipo determinístico, ou seja, identificação exata de registro da base de dados do CeVeSP na base de dados do SINASC para obtenção de outras variáveis de interesse para melhor caracterização dos casos. Foram utilizados como critérios para seleção de pares verdadeiros o nome completo e a data de nascimento das gestantes. Este relacionamento foi feito por técnico do CIVS/SES não sendo fornecida a base nominal do SINASC para os autores deste estudo.

4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foram todas as gestantes sintomáticas, ou seja, que apresentaram exantema independentemente da idade gestacional, e excluídas outras hipóteses diagnósticas, notificadas no CeVeSP, no período de outubro de 2015 a dezembro de 2018 e que também foram localizadas na base de dados do SINASC.

4.4.1 Critérios de inclusão

- Todas as gestantes sintomáticas notificadas no CeVeSP no período de outubro de 2015 a dezembro de 2018 residentes no estado de São Paulo.
- Todas as gestantes localizadas na base de dados do SINASC

4.4.2 Critérios de exclusão

- Os casos notificados no CeVeSP que não cumpram critério, ou seja, não apresentem exantema.

4.5. DEFINIÇÕES E CONCEITOS

4.5.1 Definição de exposição

Gestantes expostas

- Gestantes sintomáticas, ou seja, que apresentem exantema independentemente da idade gestacional, e excluídas outras hipóteses diagnósticas, com resultado positivo para ZIKV no RT-PCR (urina e/ou sangue coletados em tempo oportuno).

Gestantes não expostas

- Gestantes sintomáticas, ou seja, que apresentem exantema independentemente da idade gestacional, e excluídas outras hipóteses diagnósticas, com resultado negativo para ZIKV no RT-PCR (urina e/ou sangue coletados em tempo oportuno).

4.5.2 Definição de Desfecho

Os principais desfechos (variáveis dependentes) avaliados foram:

- Microcefalia: menos 2 desvios padrão na tabela para idade e sexo de Intergrowth (INTERGROWTH-21ST) ou menos 3 desvio padrão (microcefalia grave) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b);
- Alterações neurológicas em exame de imagem: calcificações cerebrais, distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral, predomínio fronto parietais do espessamento cortical, polimicrogiria, simplificação do padrão de giração/sulcação cerebral, ventriculomegalia, alteração do padrão de fossa posterior, hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo, corpo caloso(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

As informações dos desfechos foram obtidas no CeVeSP, sendo a exposição de interesse a infecção pelo ZIKV (RT-PCR).

4.6. VARIÁVEIS

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- a) Data da ocorrência dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de infecção pelo ZIKV (mês e ano de ocorrência)
- b) Dados sociodemográficos das gestantes
 - Estado civil (solteira; casada; em união estável; divorciada; viúva)
 - Raça/cor da pele (branca; preta; parda; outras)
 - Escolaridade (sem escolaridade; ensino fundamental I e II; ensino médio; ensino superior).
 - Idade das gestantes (calculados a média e o desvio-padrão)
- c) Características clínicas das gestantes
 - Sinais e sintomas das gestantes (cefaleia; mialgia; prurido; febre)
 - Infecção por algum STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou herpes).

Quanto aos resultados dos exames de STORCH na gestação, não havia informação da diferenciação entre detecção de imunoglobulina M e de imunoglobulina G.
- d) Dados da gestação atual
 - Trimestre de gestação (1º; 2º; 3º)
 - Quantidade de consultas de pré-natal (nenhuma; 1-3; 4-6; 7 e mais)
 - Tipo de parto (cesárea; vaginal)
- e) Dados do recém-nascido
 - Sexo (feminino; masculino)
 - Peso dos recém-nascidos (calculados a mediana e a variação)
 - Parto (termo; pré-termo; aborto/natimorto).

- Desfecho do conceito (saudável; óbito; microcefalia; alteração do sistema nervoso central; microcefalia e alteração do sistema nervoso central; outras alterações)
- f) Município de residência dos casos de gestantes confirmadas para infecção pelo ZIKV.

4.7. ANÁLISE DE DADOS

4.7.1 Análise descritiva

Foram calculadas frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e médias, medianas, amplitude de variação e desvios-padrão para variáveis quantitativas, pelo programa Excel versão 2010. Também foi analisada a distribuição espacial dos casos confirmados, em número absoluto, apresentada em mapa coroplético, elaborado pelo software QGIS (versão 3.14.16 'Pi'). Utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, com nível de significância de 5%. Para as tabelas com mais de 20% de células com valor menor que 5, utilizou-se o teste exato de Fisher. Para o cálculo do valor de p, não foram utilizados os valores 'ignorados'. Foram utilizados os softwares RStudio (versão 4.0.2) e OpenEpi (versão 3.01) para os cálculos estatísticos.

4.7.2 Modelo de associação entre a síndrome congênita e infecção pelo ZIKV

Foi utilizado o modelo teórico hierárquico com a finalidade de analisar e interpretar os resultados à luz do conhecimento existente e lidar com o grande número de variáveis conceitualmente relacionadas (figura 2).

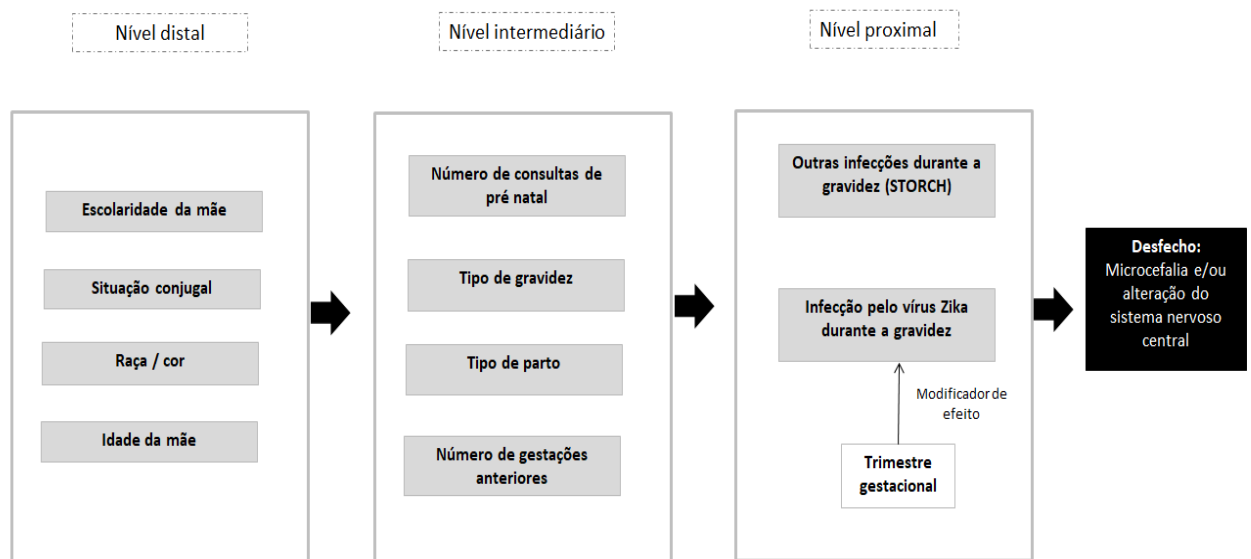


Figura 2. Modelo hierárquico do estudo.

As variáveis independentes foram agrupadas em três blocos hierárquicos. Esses blocos foram organizados nos níveis distal, intermediário e proximal em relação ao desfecho.

O nível distal no modelo foi composto pelas características sociodemográficas - escolaridade da mãe, situação conjugal, raça/cor e idade. No nível intermediário, foram consideradas informações de gestações anteriores e da atual - número de consultas de pré-natal, tipo de gravidez, tipo de parto e número de gestações anteriores, que são potenciais fatores de risco para o desfecho da gestação (GONÇALVES; CARDOSO; LIMA; OLIVEIRA *et al.*, 2021). E no nível proximal foram consideradas infecção pelo ZIKV e

outras infecções durante a gestação (STORCH) pela estreita relação que apresentam com o desfecho da gestação (WHO, 2015; WRIGHT JR, 1966).

O trimestre de gestação foi analisado como um possível modificador de efeito, tendo como hipótese que a infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre tem uma associação forte com o desfecho, e uma infecção pelo vírus no segundo e terceiro trimestre tem uma associação fraca (SHERIDAN; YUNUSOV; BALARAMAN; ALEXENKO *et al.*, 2017) (figura 3).

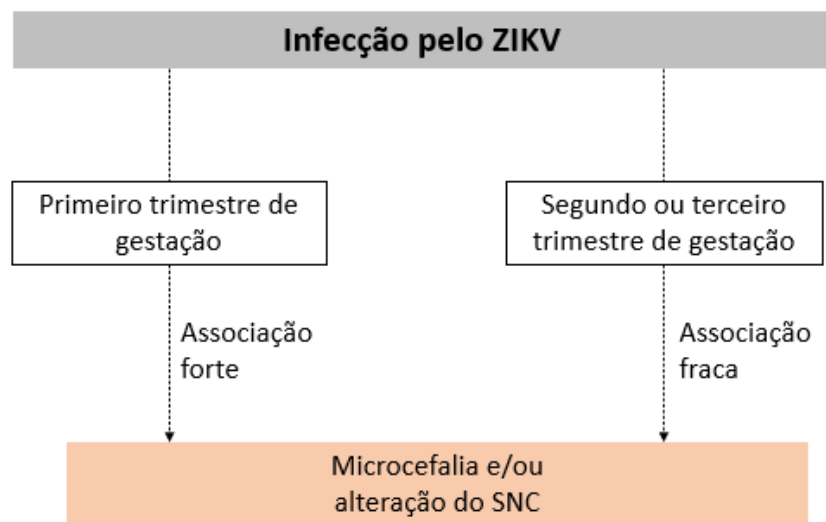


Figura 3. Modificação de efeito pelo trimestre de gestação

Na análise múltipla foi utilizada a análise de regressão de Poisson robusta, calculando o RR como medida de associação e seu intervalo de confiança (IC 95%) (DWIVEDI; MALLAWAARACHCHI; LEE; TARWATER, 2014; ZOU, 2004). O nível de significância de todos os testes foi de 5%, ou seja, foi rejeitada a hipótese nula quando $p < 0,05$ (Erro do tipo I).

Foram incluídas no modelo multivariado todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ pré-selecionadas na etapa anterior de acordo com cada bloco hierárquico. As variáveis foram

inseridas uma a uma no modelo e foram mantidas no modelo final aquelas que apresentem $p < 0,05$ ou que a importância no modelo teórico justifique a sua permanência.

O modelo de análise com variáveis dos três níveis apresenta estimativas dos efeitos das variáveis do nível distal no desfecho, não mediados por variáveis dos níveis seguintes; estimativas dos efeitos das variáveis do nível intermediário no desfecho, ajustadas por variáveis do nível distal e não mediados por variáveis do nível proximal, e estimativas dos efeitos das variáveis do nível proximal no desfecho ajustadas para variáveis dos níveis distal e intermediário.

A modificação do efeito do trimestre de gestação da exposição ao ZIKV no desfecho foi avaliada nas escalas aditiva (RERI) e multiplicativa (razão de RR) (KNOL; VANDERWEELE; GROENWOLD; KLUNGEL *et al.*, 2011) e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%), estimando o excesso de risco atribuível e relativo, respectivamente. Também foi analisada a proporção atribuída a interação (AP) (KNOL; VANDERWEELE, 2012; KNOL; VANDERWEELE; GROENWOLD; KLUNGEL *et al.*, 2011).

$$RERI = RR_{A+B+} - RR_{A+B-} - RR_{A-B+} + 1$$

(A) Infecção pelo ZIKV

(B) Trimestre de gestação

RR_{A+B+} é o risco relativo quando ambos os fatores estão presentes (infecção pelo ZIKV positivo e primeiro trimestre de gestação), RR_{A+B-} é risco relativo quando A está presente (infecção pelo ZIKV positivo) mas B está ausente (segundo ou terceiro trimestre de gestação) e RR_{A-B+} é o risco relativo quando A está ausente (infecção pelo ZIKV negativo) mas B está presente (primeiro trimestre de gestação) (KNOL; VANDERWEELE, 2012; KNOL; VANDERWEELE; GROENWOLD; KLUNGEL *et al.*, 2011).

A interação em uma escala aditiva significa que o efeito combinado de duas exposições é maior (ou menor) do que a soma dos efeitos individuais das duas exposições e a interação em uma escala multiplicativa significa que o efeito combinado é maior (ou menor) do que o produto de os efeitos individuais.

Proporção atribuída a interação (AP) quantifica a proporção de casos atribuída à existência da interação entre as pessoas com ambas as exposições (infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre de gestação).

$$AP = \frac{RERI}{RR_{A+B+}}$$

$$RR_{A+B+}$$

Foram utilizados os softwares Microsoft Excel 2010 e STATA 15.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho, com número CAAE 83138018.7.0000.542, foi aprovado (anexo) pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, conforme as recomendações da Resolução nº 466 de 2012 - Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Serão garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados e a utilização para fins científicos.

5. RESULTADOS

5.1. AMOSTRA DO ESTUDO

No período de outubro de 2015 a dezembro de 2018 foram notificados no CeVeSP 3.318 casos de gestantes sintomáticas com suspeita de exposição ao ZIKV. Destas, 9 gestantes foram notificadas mais de uma vez, sendo considerada para análise apenas a primeira notificação, 87 tiveram aborto durante a gestação e 600 não tinham relato de exantema. Assim, das 2.622 gestantes, 2.299 foram localizadas no SINASC no relacionamento entre as bases de dados (Figura 4).

Dessa forma, foram utilizados na análise descritiva 2.299 gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV, sendo que destas, 1.583 (68,9%) foram casos descartados para infecção pelo ZIKV, 671 (29,2%) confirmados e 45 (2,0%) permaneciam em investigação até o momento da análise dos dados (Figura 4).

Não houve diferença estatística das características raça/cor, trimestre de gestação e classificação do caso entre as gestantes incluídas e excluídas devido ao relacionamento das bases de dados (anexos). A variável escolaridade apresentou diferença entre os grupos, visto que nas gestantes não incluídas na análise predominou o ensino médio e sem escolaridade. No entanto, este dado não é fidedigno, uma vez que este campo no sistema está como default 'sem escolaridade', dessa forma, se o notificante não preencher o campo, a informação permanecerá como sem escolaridade. A outra variável que apresentou diferença entre os grupos foi o desfecho da gestação. Nas gestantes excluídas da análise predominaram recém-nascidos saudáveis e que foram a óbito (anexos). Dos 12 óbitos, 4 eram de gestantes positivas para ZIKV. No entanto, neste trabalho o óbito não foi analisado no modelo como um desfecho relacionado à infecção pelo ZIKV.

Não foi possível comparar os dois grupos em relação as variáveis - estado civil, tipo de parto e número de consulta de pré-natal, pois estas variáveis só estão presentes no banco de dados do SINASC.

Das 2.299 gestantes, 389 não tinham informação de desfecho, 45 estavam em investigação, 34 apresentaram outros desfechos que não os de interesse e 11 recém-nascidos foram a óbito (natimorto ou óbito pós-natal). Desta forma, foram consideradas na análise múltipla 1820 gestantes, sendo 1228 descartados e 592 confirmados para Zika (Figura 4).

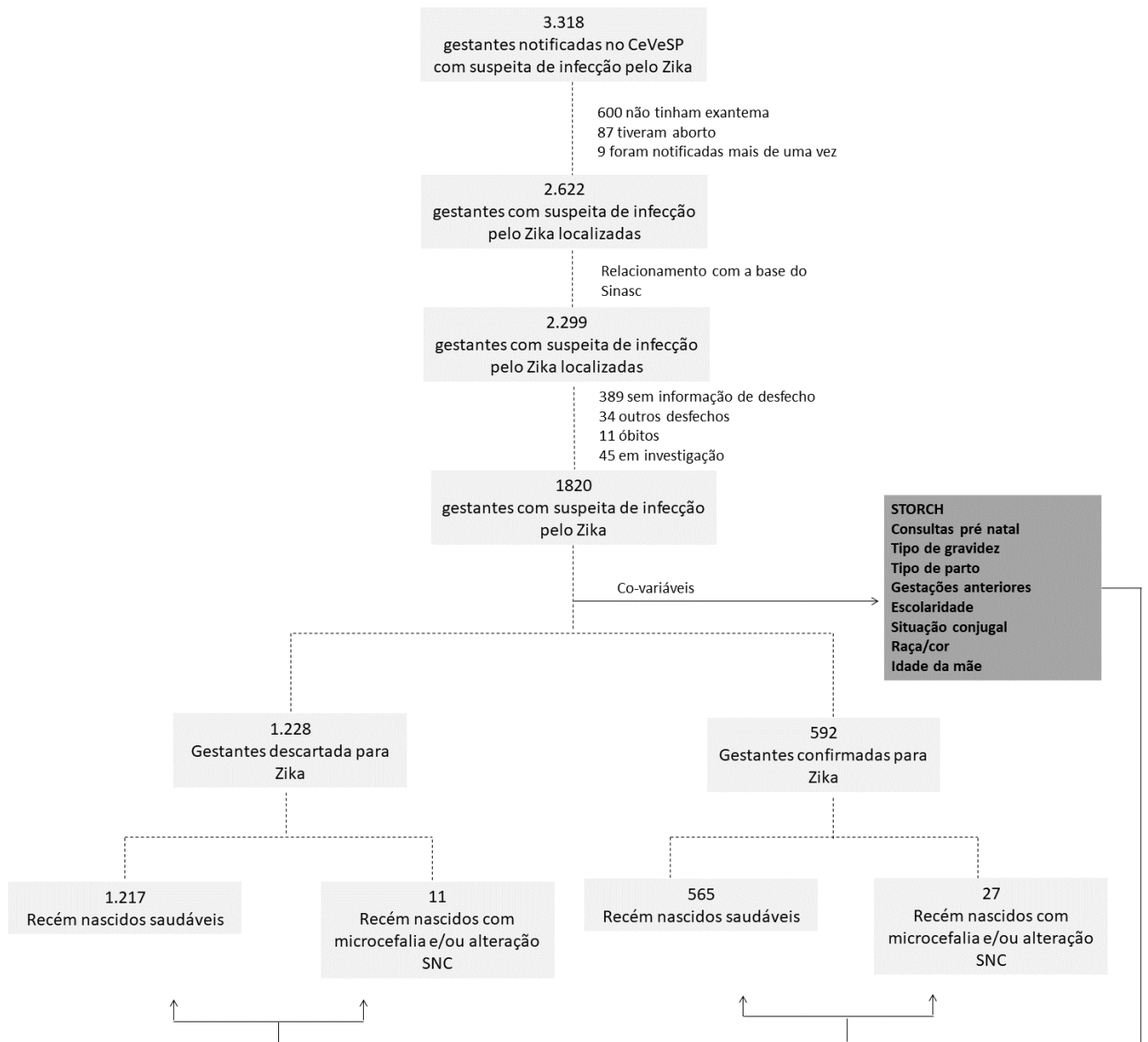


Figura 4. Fluxograma de tratamento dos dados do estudo.

5.2. ANÁLISE DESCRITIVA

A ocorrência dos 2.299 casos de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV concentrou-se no período de 2015 a 2016 (período epidêmico), com pico em fevereiro de 2016 (total de 466, 207 confirmados, 2 em investigação) e março (total de 452, 174 confirmados, 9 em investigação). A partir de 2017 os casos declinaram (período pós-epidêmico), não sendo registrados, em nenhum mês, quantidade superior a 50 casos. Em novembro e dezembro de 2018 não houve registros de casos (Figura 5).

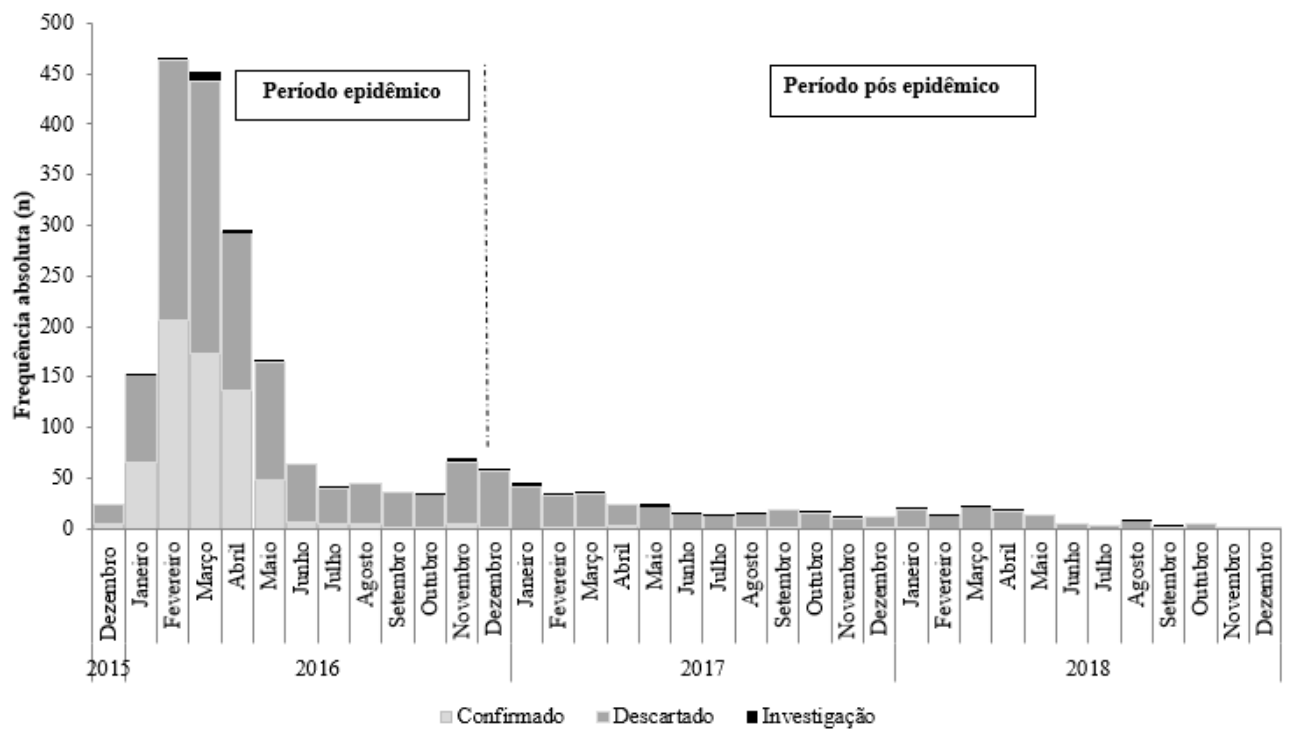


Figura 5. Distribuição dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de ZIKV segundo ano e mês de notificação e classificação final. São Paulo, 2015 a 2018 (N=2.299).

As gestantes com resultado positivo para infecção pelo ZIKV (casos confirmados) tinham média de idade de 27 anos (desvio padrão ± 6), a maior parte eram solteiras (45,2%); da raça/cor branca (74,1%); tinham ensino médio completo (54,5%), seguida pelas com ensino fundamental completo (25,8%); tiveram a infecção no terceiro trimestre de gestação (44,3%); fizeram sete ou mais consultas de pré-natal (83,6%); e tiveram parto cesárea (53,7%). Duas gestantes não realizaram nenhuma consulta de pré-natal durante a gestação (Tabela 1).

Enquanto para aquelas com resultados negativos (casos descartados) a média de idade foi de 28 anos (desvio padrão ± 6), a maior parte eram casadas (44,9%); da raça/cor branca (76,0%); tinham ensino médio completo (49,8%), seguidas pelas com ensino superior completo (23,6%); tiveram a infecção no terceiro trimestre de gestação (39,7%); fizeram sete ou mais consultas de pré-natal (87,1%); e tiveram parto cesárea (69,3%). Duas gestantes não realizaram nenhuma consulta de pré-natal durante a gestação (Tabela 1).

As variáveis que apresentaram significância estatística na comparação entre os casos confirmados e os descartados foram: estado civil, escolaridade, trimestre de gestação e tipo de parto (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos casos de gestantes com suspeita de Zika segundo trimestre de gestação, escolaridade, raça/cor, tipo de parto e quantidade de consultas no pré-natal. São Paulo, 2015-2018 (n=2.254)

Variáveis	Confirmado (N=671)		Descartado (N=1583)		Valor de p
	n	%	N	%	
Estado civil^c					
Solteira	303	45,2	613	38,7	0,010 ^a
Casada	247	36,8	711	44,9	
União estável	103	15,4	219	13,8	
Divorciada	12	1,8	31	2,0	
Viúva	2	0,3	3	0,2	
Raça/cor^d					
Branca	497	74,1	1203	76,0	0,187 ^a
Preta	22	3,3	35	2,2	
Parda	147	21,9	328	20,7	
Outras	2	0,3	7	0,4	
Escolaridade^e					
Sem escolaridade	4	0,6	1	0,1	<0,001 ^b
Fundamental I e II	173	25,8	224	14,2	
Médio	360	53,7	783	49,5	
Superior	95	14,2	374	23,6	
Trimestre de gestação^f					
1º trimestre	106	15,8	386	24,4	<0,001 ^a
2º trimestre	257	38,3	548	34,6	
3º trimestre	297	44,3	629	39,7	
Quantidade consultas no pré-natal^g					
Nenhuma	2	0,3	2	0,1	0,557 ^b
De 1 a 3	9	1,3	19	1,2	
De 4 a 6	80	11,9	174	11,0	
7 e mais	561	83,6	1379	87,1	

Tipo de parto^h

Cesárea	360	53,7	1097	69,3	<0,001 ^a
Vaginal	310	46,2	486	30,7	

Para o cálculo do valor de p não foram utilizados os valores de “ignorados”.

^aTeste de qui-quadrado.

^bTeste exato de Fisher.

^c Quatro casos confirmados com informação ignorada; Seis casos descartados com informação ignorada.

^d Um caso confirmado com informação ignorada; Quatro casos descartados com informação ignorada.

^e 43 casos confirmados com informação ignorada; 210 casos descartados com informação ignorada.

^f 11 casos confirmados com informação ignorada; 20 casos descartados com informação ignorada.

^g 19 casos confirmados com informação ignorada; Nove casos descartados com informação ignorada.

^h Um casos confirmados com informação ignorada.

Os principais sinais e sintomas apresentados, além do exantema, foram: cefaleia (43,8% nos confirmados e 39,0% nos descartados), mialgia (41,2% nos confirmados e 32,6% nos descartados) e prurido (40,2% nos confirmados e 50,5% nos descartados). A febre foi relatada apenas em 205 (32,4%) casos confirmados e 543 (34,3%) casos descartados ($p < 0,001$ - dados não apresentados em tabelas).

Quanto aos conceitos, não houve diferença estatística quanto ao sexo, idade ao nascer e peso ao nascer. Observou-se que a maior parte era do sexo masculino (54,5% nos casos confirmados de ZIKV e 52,0% nos descartados) e nasceram a termo (77,5% nos casos confirmados de ZIKV e 65,1% nos descartados) (Tabela 2). A mediana de peso de nascimento foi de 3.200kg (290kg – 4855kg) para os casos confirmados de ZIKV e 3.180kg (735kg – 4650kg) para os descartados (dados não apresentados em tabelas).

Tabela 2. Distribuição dos conceitos de gestantes sintomáticas com suspeita de Zika segundo sexo, parto e desfecho. São Paulo, 2015-2018 (n=2.254)

Variáveis	Confirmado (N=671)		Descartado (N=1583)		Valor de p
	N	%	n	%	
Sexo^c					
Feminino	305	45,5	759	47,9	0,264 ^a
Masculino	366	54,5	823	52,0	
Parto^d					
Termo	520	77,5	1031	65,1	0,312 ^b
Pré-termo	48	7,2	109	6,9	
Natimorto	3	0,4	2	0,1	
Desfecho do conceito^e					<0,001 ^b
Saudável	565	84,2	1217	76,9	
Óbitos tardio	2	0,3	4	0,3	
Natimorto	3	0,4	2	0,1	
Microcefalia	12	1,8	3	0,2	
Alteração do SNC	4	0,6	5	0,3	
Microcefalia e alteração do SNC	11	1,6	3	0,2	
Outras alterações	15	2,2	19	1,2	

Para o cálculo do valor de p não foram utilizados os valores de “ignorados”.

^aTeste de qui-quadrado; ^bTeste exato de Fisher

^c Um caso descartados com informação ignorada.

^d 100 casos confirmados com informação ignorada; 441 casos descartados com informação ignorada.

^e 59 casos confirmados com informação ignorada; 330 casos descartados com informação ignorada.

Das gestantes confirmadas, 47 (7,0%) tiveram conceitos com algum comprometimento (natimorto, óbito, microcefalia e/ou alteração do Sistema Nervoso Central ou outras alterações). Entre as gestantes descartadas para ZIKV, 36 (2,3%) tiveram comprometimentos ($p < 0,001$) (Figura 6).

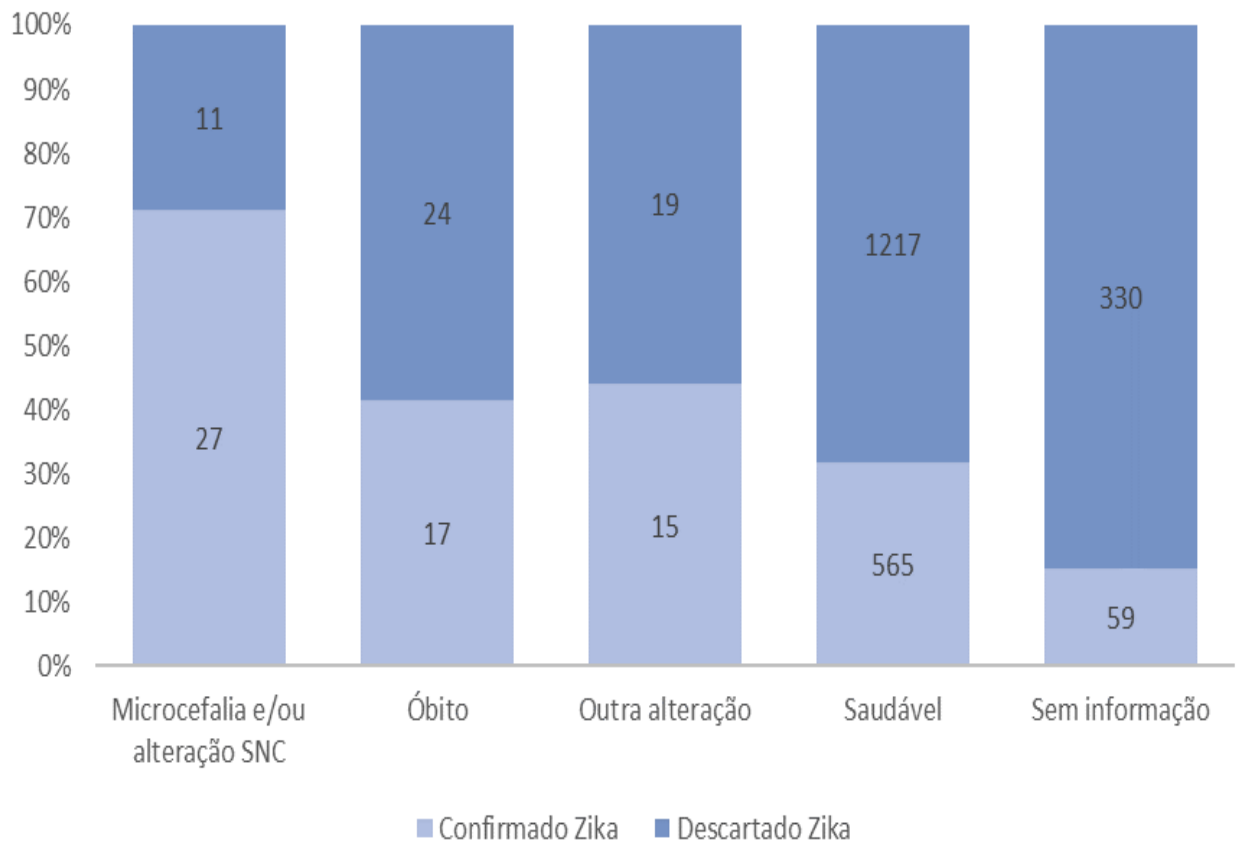


Figura 6. Distribuição dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de Zika segundo desfecho da gestação. São Paulo, 2015 a 2018.

A proporção de recém-nascidos com microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central nascidos de mulheres positivas para ZIKV foi de 4,0% (27/671) e nos casos descartados foi de 0,7% (11/1583) ($p < 0,001$). A proporção de óbitos (natimorto e óbito pós-natal) nos casos confirmados foi de 0,7% (5/671) e nos descartados de 0,4% (6/1583) ($p = 0,279$).

As principais alterações do SNC foram calcificações e ventriculomegalia, sendo que dos 27 conceptos das gestantes confirmadas, 12 tiveram só microcefalia, 4 tiveram só alteração do SNC (3 calcificações e 1 ventriculomegalia) e 11 tiveram microcefalia e alteração do SNC (5 calcificações, 3 ventriculomegalia, 3 calcificações e ventriculomegalia).

Entre os 27 conceptos das gestantes confirmadas que nasceram com microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central, em 17 a infecção pelo ZIKV foi no primeiro trimestre, oito no segundo trimestre e dois no terceiro trimestre. E dos 5 conceptos que foram a óbito (natimorto, óbito pós-natal), em dois a infecção viral foi no primeiro trimestre, um no segundo trimestre, um no terceiro trimestre e em um não há informação (dados não apresentados em tabelas).

Dos 2.254 casos (descartados e confirmados), 1.503 (66,7%) tinham registro de realização dos exames de STORCH durante o pré-natal. Dos 998 casos descartados para infecção pelo ZIKV que realizaram exame de STORCH, 59 (5,9%) tiveram resultado positivo para algum dos exames, sendo 14 (23,7%) para sífilis, 12 (20,3%) para toxoplasmose, quatro (6,7%) para rubéola, oito (13,5%) para citomegalovírus e 21 (35,5%) para herpes. Entre os 506 casos confirmados de infecção pelo ZIKV que realizaram exame de STORCH, 26 (5,1%) também tiveram resultado positivo para alguma das infecções investigadas por esses exames (coinfecção STORCH-Zika): cinco (19,2%) para sífilis, oito (30,8%) para toxoplasmose, três (11,5%) para rubéola, seis (23,1%) para citomegalovírus, três (11,5) para herpes e um (3,8%) para parvovírus (dados não apresentados em tabelas).

A maior parte dos casos confirmados concentrou-se na região nordeste do estado de São Paulo, com destaque para o município de Ribeirão Preto que teve o maior número de casos do estado (348 casos confirmados) (Figura 7).

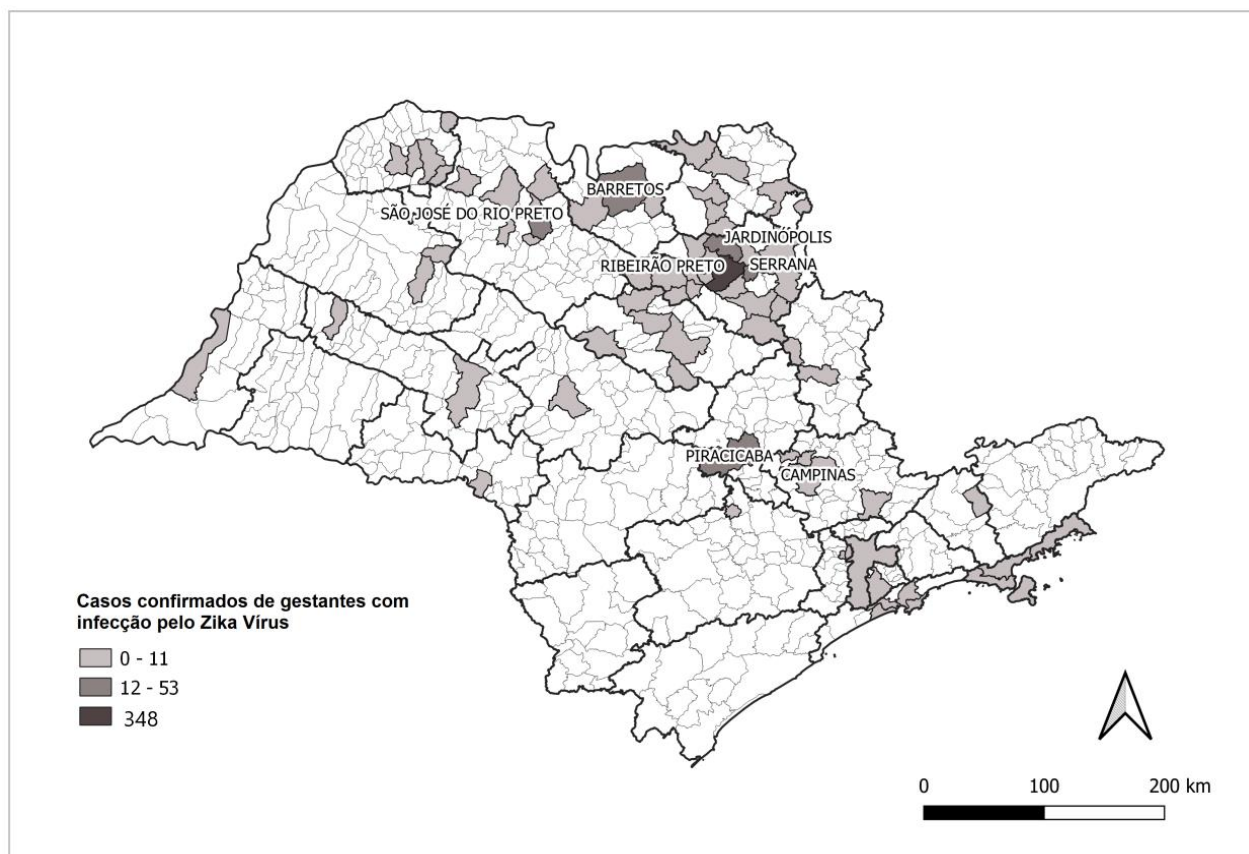


Figura 7. Distribuição espacial dos casos confirmados de ZIKV, segundo local de residência.

São Paulo, 2015 a 2018.

5.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE A SÍNDROME CONGÊNITA E INFECÇÃO PELO ZIKV

Para a análise do desfecho de interesse (microcefalia e/ou alteração do SNC) segundo as variáveis sociodemográficas, dados da gestação e infecções virais ocorridas durante a gestação foram consideradas 1820 gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV (1228 descartados e 592 confirmados) (tabela 3).

Tabela 3. Análise do desfecho de interesse (microcefalia e/ou alteração do SNC) segundo variáveis sociodemográficas, dados da gestação e infecções virais ocorridas durante a gestação. São Paulo, 2015 a 2018.

Variáveis independentes	Total	Microcefalia e/ou alteração do SNC		RR (IC 95%)	Valor de P
	N	N	%		
Nível distal					
Escolaridade da mãe^a					
Sem escolaridade	5	1	3,1	Referência	
Fundamental	336	8	25,0	0,119 (0,018 - 0,782)	0,027
Médio	960	22	68,8	0,114 (0,018 - 0,694)	0,018
Superior	365	1	3,1	0,013 (0,000 - 0,189)	0,001
Estado civil da mãe^b					
Casada/união estável	1027	16	42,1	Referência	
Solteira	745	20	52,6	1,711 (0,892 - 3,281)	0,106
Divorciada/Viúva	40	2	5,3	3,667 (0,876 - 15,345)	0,075
Raça/cor da mãe^c					
Branca	1367	27	71,1	Referência	
Preta	47	1	2,6	1,077 (0,149 - 7,764)	0,941
Parda	391	10	26,3	1,294 (0,632 - 2,652)	0,480
Faixa etária					
19 a 35 anos	1533	33	86,8	Referência	

<= 18 anos	123	3	7,9	0,916 (0,283 - 2,959)	0,884
36 a 49 anos	164	2	5,3	0,329 (0,128 - 0,844)	0,021
Nível intermediário					
Consultas de pré-natal^d					
7 e mais	1562	29	82,9	Referência	
4 a 6	211	5	14,3	1,276 (0,499 - 3,262)	0,610
0 a 3	24	1	2,9	2,244 (0,318 - 15,818)	0,417
Gravidez^e					
Única	1798	36	94,7	Referência	
Dupla	20	2	5,3	4,994 (1,289 - 19,349)	0,020
Tipo de parto^f					
Vaginal	647	19	50,0	Referência	
Cesárea	1171	19	50,0	0,552 (0,294 - 1,036)	0,064
Quantidade de gestações^g					
Nenhum	763	18	47,4	Referência	
1 a 3 gestações	953	18	47,4	0,8 (0,419 - 1,528)	0,500
>=4 gestações	101	2	5,3	0,839 (0,197 - 3,565)	0,812
Semana gestacional de nascimento^h					
38 a 42 semanas	1410	22	57,9	Referência	
<=37 semanas	396	15	39,5	2,427 (1,271 - 4,636)	0,007
> 42 semanas	13	1	2,6	4,930 (0,716 - 33,921)	0,105
Nível proximal					
Classificação					
Descartado ZIKV	1228	11	29,0	Referência	<0,001
Confirmado ZIKV	592	27	71,1	5,091 (2,542 - 10,195)	
STORCH					
Negativo	1738	567	95,8	Referência	<0,312
Positivo	82	25	4,2	1,816 (0,570 - 5,786)	

Para o cálculo não foram utilizados os valores de “ignorados”.

^a 154 casos com informação ignorada.

^b Oito casos com informação ignorada.

^c 15 casos com informação ignorada.

^d 23 casos com informação ignorada.

^e Dois casos com informação ignorada.

^f Dois casos com informação ignorada.

^g Três casos com informação ignorada.

^h Um caso com informação ignorada.

Foram levadas para análise múltipla ($p < 0,20$) as seguintes variáveis: escolaridade da mãe, estado civil, faixa etária, gravidez, tipo de parto, semana gestacional, classificação e STORCH. Tendo permanecido no modelo final ($p < 0,05$) a escolaridade, gravidez, semana gestacional e classificação (tabela 4).

As gestantes com maior escolaridade apresentaram risco menor de ter uma criança com microcefalia e/ou alteração do SNC. Já as gestantes que tiveram gravidez dupla e o parto foi antes de 37 semanas (pré-termo) ou após 42 semanas (pós-termo) tiveram risco maior de alterações fetais (4.4, 2.5, 5.7, respectivamente) (tabela 4).

O risco de uma gestante que teve infecção pelo ZIKV durante a gestação ter uma criança com microcefalia e/ou alteração do SNC foi de 3,9 (IC 95% 1,835 - 8,411) quando comparado a uma gestante com resultado negativo para o ZIKV (tabela 4).

Tabela 4. Riscos relativos para o desfecho de interesse (microcefalia e/ou alteração do SNC), segundo variáveis do Modelo hierárquico. São Paulo, 2015 a 2018.

Variáveis independentes	RR (IC 95%)	Valor de P
Nível distal		
Escolaridade da mãe		
Sem escolaridade	Referência	
Fundamental	0,120 (0,018 - 0,777)	0,026
Médio	0,120 (0,020 - 0,719)	0,020
Superior	0,015 (0,001 - 0,212)	0,002
Nível intermediário		
Gravidez		
Única	Referência	
Dupla	4,427 (1,222 - 17,465)	0,034

Semana gestacional de nascimento

38 a 42 semanas	Referência	
<=37 semanas	2,574 (1,261 - 5,252)	0,009
> 42 semanas	5,716 (0,812 - 40,218)	0,080

Nível proximal**Classificação**

Descartado ZIKV	Referência	<0,001
Confirmado ZIKV	3,929 (1,835 - 8,411)	

Observou-se que o risco relativo da ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC em gestantes com infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre foi 20 vezes maior do que em gestantes sem a infecção pelo vírus e com suspeita clínica no segundo ou terceiro trimestre de gestação.

No estrato de gestantes confirmadas para ZIKV, o risco relativo da ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC foi quase 10 vezes maior em gestantes com infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre de gestação do que gestantes que se infectaram no segundo ou terceiro trimestre (RR: 9,96 IC95% 4,722 - 21,01) (tabela 5), demonstrando que há modificação de efeito positiva da infecção pelo vírus segundo trimestre de gestação.

Nas gestantes que se infectaram no primeiro trimestre, o excesso de risco de ocorrência de malformações congênitas atribuível ao ZIKV foi de 18,86 (IC 95% 3,52 – 34,19; p=0,016) em relação ao efeito aditivo esperado (tabela 5).

De todos os casos com microcefalia e/ou alteração do SNC pela combinação dos efeitos da infecção pelo ZIKV e o trimestre da gestação, a interação foi responsável por 91,4% (AP=0,914) (tabela 5).

Tabela 5. Modificação do efeito da infecção pelo ZIKV na ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC pelo trimestre de gestação. São Paulo, 2015 a 2018.

	Descartado ZIKV		Confirmado ZIKV	
	N de casos*/N de não casos	RR (IC 95%)	N de casos*/N de não casos	RR (IC 95%)
2° e 3° trimestre	9/920	1	10/488	2,073 (0,847 - 5,067) p=0,058
1° trimestre	2/287	0,714 (0,155 - 3,287) p=0,359	17/68	20,640 (9,494 - 44,890) p<0,001
RR (95% IC) para o trimestre de gestação estratificado pela infecção por ZIKV		0,714 (0,155 - 3,287) p=0,359		9,96 (4,722 - 21,01) p<0,001

*Microcefalia e/ou alteração do SNC

Medida de modificação de efeito na escala aditiva: RERI (95% IC)=18,86 (3,52 – 34,19); p= 0,016

Medida de modificação de efeito na escala multiplicativa: razão RR (95% IC)=9,61 (-7,56 – 26,79); p= 0,273

Proporção atribuível (AP): 18,86/20,640= 0,914

RR ajustado pelas covariáveis escolaridade, tipo de gravidez e semanal gestacional do parto

6. DISCUSSÃO

No estado de São Paulo, a transmissão do ZIKV em gestantes foi predominante em mulheres jovens, de raça/cor da pele branca, com ensino médio completo e concentradas na região nordeste do estado. As gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV durante a gestação tiveram 3,9 vezes maior risco de ter uma criança com microcefalia e/ou alteração do SNC, tendo o trimestre de gestação efeito modificador no desfecho. A infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre de gestação demonstrou ter uma associação forte na ocorrência de alterações congênitas.

O pico de casos de gestantes com infecção pelo ZIKV notificados no estado de São Paulo ocorreu no início de 2016 (segunda onda no Brasil), diferentemente da região Nordeste do país, onde o pico de notificações aconteceu no segundo semestre de 2015 (primeira onda no Brasil)(GARCIA, 2018). As razões para essas diferenças ao longo do tempo e em diferentes regiões, todavia, não estão completamente elucidadas; porém, algumas explicações possíveis são (i) as condições ambientais e sociais, (ii) as ações de controle do *Aedes aegypti* e (iii) a adoção de medidas de proteção individuais ou domiciliares (repelentes, roupas compridas, telas e mosquiteiros), especialmente para proteção de gestantes durante a segunda onda de propagação do ZIKV (DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017; GARCIA, 2018).

As gestantes sintomáticas suspeitas de Zika caracterizam-se por serem mulheres jovens, solteiras, da raça/cor de pele branca e com o ensino médio completo. Estes achados diferem de estudos nacionais (DA SILVA VANDERLEI; FRANCHI; GOMES; DE OLIVEIRA *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017; MARINHO; ARAÚJO; PORTO; FERREIRA *et al.*, 2016; VARGAS; SAAD; DIMECH; SANTOS *et al.*, 2016), principalmente quando esses estudos se referem as regiões Norte e Nordeste, onde observaram predominância de gestantes não brancas e casadas/em união

estável. Entretanto, os achados da presente pesquisa aproximam-na de pesquisas realizadas na localidade de São José do Rio Preto, SP (NOGUEIRA; JÚNIOR; ESTOFOLETE; TERZIAN et al., 2018) e em Jundiaí (CLEMENTE; RODRIGUES; PASCALICCHIO; GAZETA *et al.*, 2019), provavelmente por se referir a municípios do mesmo estado e apresentar perfil populacional semelhante.

O ZIKV pode acometer indivíduos de qualquer classe social, econômica ou etnia. Não obstante isso, estudos sugerem a situação de pobreza como um determinante social na configuração da epidemia de Zika no país, e, sob esse aspecto, a raça/cor da pele e a escolaridade são indicativos dessa condição social (LÖWY, 2019; POWER; FRANCIS; SANCHEZ CLEMENTE; VASCONCELOS et al., 2020). Os casos estudados neste trabalho apresentaram um perfil sociodemográfico semelhante ao perfil populacional do estado de São Paulo (IBGE, 2011), diferente do perfil de casos e população das regiões Norte e Nordeste, o que pode ter ocasionado a menor proporção de casos de síndrome congênita pelo ZIKV no estado (LÖWY, 2019).

Estudo realizado no município de Fortaleza com o objetivo de analisar espacialmente a distribuição dos casos de microcefalia nos bairros demonstrou uma autocorrelação espacial positiva nos dois anos de análise, em que os casos de microcefalia tiveram uma maior concentração nas áreas de risco do município, ou seja, territórios com grande vulnerabilidade social e baixo Índice de Desenvolvimento Humano (DE SALES SANTOS; CARDOSO; DE OLIVEIRA MAYORGA; DA SILVA COSTA *et al.*, 2022).

Em São Paulo, o ZIKV teve maior concentração e impacto no nordeste do estado (SECRETARIA DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2016), possivelmente por se tratar de uma região com alto índice de infestação do *Aedes aegypti* e onde as condições climáticas são mais favoráveis à propagação do mosquito (FONSECA; SERPA; BARBOSA; PEREIRA *et al.*, 2019). Neste estudo não foi feita uma análise espacial segundo características

socioeconômicas dos municípios. No entanto, a geolocalização dos casos de Zika em São Paulo permite um direcionamento estratégico das ações de controle da doença no estado.

O acesso ao cuidado pré-natal na Atenção Básica é essencial para a qualidade de vida tanto da mãe quanto do bebê. Iniciar o pré-natal no primeiro trimestre da gestação é fundamental para identificar os fatores de risco e para o acompanhamento durante a gestação, favorecendo ações e intervenções adequadas que evitam complicações e protegem a saúde da mulher e da criança. Após a epidemia de SCZ no Brasil, estudo realizado por Sanchez, discute a importância da incorporação da triagem do ZIKV no pré-natal das gestantes (QIAO; MARTELLI; RAJA; CLEMENTE *et al.*, 2021).

Neste estudo, apesar de a maioria das gestantes sintomáticas terem passado por sete ou mais consultas de pré-natal, conforme observado em outros estudos nacionais (DA SILVA VANDERLEI; FRANCHI; GOMES; DE OLIVEIRA *et al.*, 2018; MARINHO; ARAÚJO; PORTO; FERREIRA *et al.*, 2016; VARGAS; SAAD; DIMECH; SANTOS *et al.*, 2016), continua-se a ter gestantes sem consulta ou com menos de quatro consultas de acompanhamento da gestação. Diante da transcendência da infecção pelo ZIKV entre o binômio mãe e filho, é sobretudo recomendável que 100% das gestantes realizem as consultas preconizadas.

O principal sinal de infecção pelo ZIKV entre as gestantes deste estudo foi o exantema, e os sintomas mais comuns foram mialgia, cefaleia e prurido; a febre não foi um sintoma frequente, perfil semelhante ao identificado em outros trabalhos (BRASIL; PEREIRA JR; MOREIRA; RIBEIRO NOGUEIRA *et al.*, 2016; WIWANITKIT; WIWANITKIT, 2016). Esta caracterização dos sintomas da doença por diversos estudos impactou diretamente na suspeição de infecção pelo ZIKV, resultando revisão e modificação da definição de caso.

A proporção de microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central em recém-nascidos de gestantes positivas para o ZIKV foi de aproximadamente 4,0%, semelhante à encontrada em estudos nacionais (BRASIL; PEREIRA JR; MOREIRA; RIBEIRO NOGUEIRA *et al.*, 2016; COELHO; CROVELLA, 2017; XIMENES; MIRANDA-FILHO; BRICKLEY; DE ARAUJO *et al.*, 2023) e internacionais (HOEN; SCHAUB; FUNK; ARDILLON *et al.*, 2018; POMAR; MALINGER; BENOIST; CARLES *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-MORALES; CARDONA-OSPINA; RAMIREZ-JARAMILLO; GAVIRIA *et al.*, 2018). No entanto, ela difere de achados de estudos realizados no Nordeste, onde a proporção é quatro vezes maior (16,3%) (DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017), demonstrando um comportamento diferente da doença segundo regiões do país. A partir dessa caracterização, faz-se necessário desenvolver estudos que aprofundem o conhecimento dessas diferenças regionais e seu impacto na saúde da população, haja vista o país dispor de grande diversidade territorial, populacional, social, cultural e econômica.

A maioria dos casos confirmados de ZIKV ocorreu no segundo e terceiro trimestres de gestação. No entanto, ao analisar o trimestre da infecção pelo ZIKV em crianças nascidas com microcefalia e/ou alterações do SNC, notamos que a maioria delas foi infectada no primeiro trimestre da gravidez. Dessa forma, este estudo se propôs a verificar a hipótese de que o trimestre de gestação modifica o efeito da infecção pelo ZIKV no desfecho da gestação. Nesta análise, observou-se um efeito positivo na escala aditiva (RERI) entre o trimestre de gestação e a infecção pelo ZIKV, que aponta para um maior risco na ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC em gestantes que se infectaram pelo ZIKV no primeiro trimestre de gestação. Há uma associação forte entre a exposição ao ZIKV e a ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC quando a infecção ocorre no primeiro trimestre de gestação da mulher.

Esses achados são compatíveis com a literatura, que demonstram que as gestantes com infecção no primeiro trimestre têm um risco aumentado de microcefalia em seus conceitos, visto que o primeiro trimestre é o período de desenvolvimento do feto e dessa forma está mais vulnerável a infecções virais, como o ZIKV (SHERIDAN; YUNUSOV; BALARAMAN; ALEXENKO *et al.*, 2017). Estudos também sugerem um risco insignificante nos segundo e terceiro trimestre de gestação (CAUCHEMEZ; BESNARD; BOMPARD; DUB *et al.*, 2016; JOHANSSON; MIER-Y-TERAN-ROMERO; REEFHUIS; GILBOA *et al.*, 2016)

Em relação à ocorrência do desfecho como ‘aborto’ ou ‘natimorto’, não houve diferença estatística entre os grupos das gestantes infectadas pelo ZIKV e das descartadas para a infecção. Em um estudo de coorte, tampouco foi observada diferença significativa na taxa de perda fetal, entre mães sintomáticas positivas e negativas para o ZIKV (BRASIL; PEREIRA JR; MOREIRA; RIBEIRO NOGUEIRA *et al.*, 2016). O mesmo não se pode dizer da presença de malformações, para as quais essa diferença foi estatisticamente significativa - seis vezes maior nos casos confirmados - o que corrobora a característica do ZIKV de causar múltiplas malformações, e sua predileção pelas células neurais (TANG; HAMMACK; OGDEN; WEN *et al.*, 2016).

Sabe-se que as anomalias congênitas são multifatoriais, podendo ser causadas por fatores genéticos, sociodemográficas e socioeconômicas, fatores ambientais e exposição a substância teratogênicas (GONÇALVES; CARDOSO; LIMA; OLIVEIRA *et al.*, 2021). Dessa forma, realizou-se uma análise hierárquica para avaliar o desfecho de interesse (microcefalia e/ou alteração do SNC) segundo variáveis sociodemográficas e infecções virais. Observou-se associação significativa entre escolaridade da mãe, tipo de gravidez, semana gestacional do parto e infecção pelo ZIKV com a ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC.

As gestantes com escolaridade mais alta tiveram um risco menor quando comparada a gestantes sem escolaridade. Estudos demonstram que indicadores socioeconômicos e demográficos (raça/cor, escolaridade, renda, condição de moradia) estão fortemente ligados à pobreza e status social mais baixo, o que aumenta a chance de ter uma infraestrutura inadequada como falta de acesso a água tratada e saneamento precário. Consequentemente, esses são fatores que podem contribuir para um maior risco de doenças transmitidas por vetores, ou seja, estão associados a maiores risco de infecções pelo ZIKV e suas consequências para o feto (MOCELIN; CATÃO; FREITAS; PRADO *et al.*, 2020; ROSADO; AQUINO; BRICKLEY; FRANÇA *et al.*, 2022; SOUZA; ALBUQUERQUE; VAZQUEZ; BEZERRA *et al.*, 2018).

No nível intermediário da análise, gestantes que tiveram gestação dupla, parto pré-termo ou pós-termo tiveram risco aumentado de alterações fetais. Este resultado está em consonância com estudo realizado sobre a prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo (COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

E no nível proximal foi avaliado a associação das infecções virais no desfecho, observando-se que as gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV na gestação tiveram risco de quase 4 vezes a mais do que gestantes que não tiveram a infecção. Outras infecções congênitas (como citomegalovírus, rubéola, herpes ou toxoplasmose) (DEVAKUMAR; BAMFORD; FERREIRA; BROAD *et al.*, 2018; SAÚDE, 2017b; WRIGHT JR, 1966) também são potenciais causadoras de microcefalia e alterações do sistema nervoso central. No presente trabalho, este fator não foi estatisticamente significativo na associação, o que pode ser explicado pela limitação na análise devido à pequena porcentagem de gestantes que tinham registro de resultado para STORCH na notificação de Zika. No entanto, observou-se que uma a cada 20 mulheres apresentava coinfeção - infecção simultânea pelo ZIKV e por

STORCH, resultado semelhante aos de estudos realizados em territórios franceses (HOEN; SCHAUB; FUNK; ARDILLON *et al.*, 2018), e de um estudo realizado com dados secundários de todo o Brasil (DE OLIVEIRA; DE FRANÇA; CARMO; DUNCAN *et al.*, 2017).

Trinta e oito crianças tiveram microcefalia e/ou alteração do SNC no período de análise deste estudo. Por mais que este número pareça pequeno diante da população do estado, a ocorrência das malformações tem um impacto grande na vida dessas crianças e suas famílias, visto que são crianças que necessitarão de cuidados especializados no decorrer de suas vidas tanto pelas deficiências múltiplas como devido à incerteza do futuro dessas crianças. De forma geral a dinâmica da família é alterada e esta experiência leva a uma sobrecarga financeira, social e psicológica relacionada aos cuidados à criança. São crianças que necessitam de uma coordenação dos serviços de saúde, educação e assistência social para promover a melhoria do funcionamento da criança em uma série de atividades da vida.

Estudo recente descreveu as deficiências, com base no modelo biopsicossocial da OMS (CIF), presente em crianças com SCZ maiores de 3 anos seguidas em um hospital do Rio de Janeiro. Este estudo mostrou que as deficiências de crianças com SCZ vão muito além da estrutura corporal e função do corpo. Os graves danos documentados em estudos iniciais, especialmente ao sistema nervoso central e oftalmológico, persistem ao longo do tempo, independentemente do uso de serviços de reabilitação pela maioria dos pacientes. As limitações encontradas na atividade, especialmente mobilidade, implicam diretamente em uma participação social muito restrita dessas crianças. Os fatores ambientais funcionam como facilitadores ou barreiras à atividade e à participação (DE SOUZA; RIBEIRO; HAMANAKA; RIBEIRO *et al.*, 2022).

Passados 6 anos desde a publicação da Portaria nº 1.813 que declarou emergência de saúde pública internacional, o ressurgimento do ZIKV é provável, pois diferentemente de

outros agentes virais de transmissão vertical (STORCH), o ZIKV também é de transmissão vetorial, e sendo sua transmissão pelo *Aedes spp* pode facilitar surtos explosivos com cluster espacial e temporal de crianças nascidas com síndrome congênita. Dessa forma, estudos globais e uma vigilância ativa continuam a ocorrer com o intuito de conhecer a história natural da doença, características e distribuição, fatores de risco e impacto na saúde pública e evitar nova epidemia da doença.

A transmissão pelo ZIKV continua a ser relatada em alguns países e a região das Américas continua a ser a região da OMS com o maior número de casos notificados anualmente. Sendo assim, todas as áreas com relato de transmissão do ZIKV têm potencial para ressurgimento ou reintrodução da doença, embora a imunidade da população ao ZIKV e ao Flavivirus DENV, intimamente relacionado, reduza a probabilidade e extensão.

Quanto às limitações metodológicas do estudo, há de se levar em conta a documentação incompleta inerente à rotina de sistemas de vigilância, que pode ter comprometido a acurácia dos dados. Outra limitação pode-se citar a utilização de apenas gestantes sintomáticas. Estudos já demonstraram que apenas 20% da população com infecção pelo ZIKV apresentam sintomas (VALLE; PIMENTA; AGUIAR, 2016). Dessa forma, o desfecho neste trabalho pode estar subestimado.

Além disso, encontra-se limitação no fato das gestantes desta coorte terem realizado exame laboratorial para detecção do ZIKV em apenas um momento no tempo, ou seja, no momento da notificação. Para certificar-se que as gestantes não foram expostas ao ZIKV na gestação seria necessário a realização de exame laboratorial no final da gestação ou no momento do parto. Esta limitação pode acarretar a subestimação da força da associação (RR) entre a exposição (infecção pelo ZIKV) e dos desfechos.

Os resultados encontrados nesse estudo permitiram evidenciar a associação entre a infecção pelo ZIKV e os casos de microcefalia e/ou alteração do SNC ocorridos em um estado

da região sudeste do país. Observou-se a desproporcionalidade da distribuição dos casos no Brasil, evidenciando ainda mais as desigualdades socioeconômicas no país.

Também possibilitou a caracterização clínica e epidemiológica das gestantes possivelmente expostas ao ZIKV, bem como descrever o desfecho da sua gestação e as condições clínicas do recém-nascido (RN) exposto ao ZIKV (microcefalia, alterações do SNC, saudáveis). Além de identificar as regiões de maior ocorrência e circulação do vírus dentro do ESP.

Recomenda-se a realização de mais estudos no estado de São Paulo, com objetivo de acompanhar estas crianças que tiveram alguma malformação decorrentes da infecção pelo ZIKV na gestação, e avaliar as consequências dessas malformações nos âmbitos familiar, social, psicológico e financeiro. Recomenda-se, ainda, a avaliação do impacto das epidemias de dengue em São Paulo e o risco de malformações pela infecção do ZIKV. Um estudo de alcance nacional sugere uma relação inversa entre epidemia de dengue e risco de malformações em decorrência desse vírus no Brasil (CARVALHO; FREITAS; CRUZ; BRASIL *et al.*, 2020).

Conclui-se que a caracterização da transmissão do ZIKV em gestantes no estado de São Paulo e a comprovação de sua associação com casos de microcefalia e/ou alteração do SNC pode subsidiar o direcionamento de ações da Saúde Pública para regiões e locais com maior risco de transmissão da infecção e, conseqüentemente, contribuir para a prevenção do recrudescimento da doença e malformações resultantes da transmissão vertical do vírus.

7. CONCLUSÕES

- No estado de São Paulo, o pico de casos de gestantes com infecção pelo ZIKV ocorreu no início de 2016, predominantemente em mulheres jovens, de raça/cor da pele branca, com ensino médio completo e concentradas na região nordeste do estado.
- A proporção de recém-nascidos com microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central nascidos de mulheres positivas para ZIKV foi de 4,0% (27/671), sendo as principais alterações do SNC calcificações e ventriculomegalia. A proporção de óbitos (natimorto e óbito pós-natal) nos casos confirmados foi de 0,7% (5/671).
- As gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV na gestação tiveram risco de quase 4 vezes a mais do que gestantes que não tiveram a infecção em ter uma criança com microcefalia e/ou alteração do SNC.
- Foi observado um maior risco na ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC em gestantes que se infectaram pelo ZIKV no primeiro trimestre de gestação, ou seja, há uma associação forte entre a exposição ao ZIKV e a ocorrência de microcefalia e/ou alteração do SNC quando a infecção ocorre no primeiro trimestre de gestação da mulher.
- Além da infecção pelo ZIKV, o tipo de parto (duplo) e a semana gestacional do parto (< 37 ou > 42 semanas) demonstram associação positiva com a ocorrência de malformações nos fetos.

8. REFERÊNCIAS

BARRETO, M. L. Epidemiologists and causation in an intricate world. *Emerging themes in epidemiology*, 2, n. 1, p. 3, 2005.

BRASIL, P.; PEREIRA JR, J. P.; MOREIRA, M. E.; RIBEIRO NOGUEIRA, R. M. et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*, 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016.

CALVET, G.; AGUIAR, R. S.; MELO, A. S.; SAMPAIO, S. A. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet infectious diseases*, 16, n. 6, p. 653-660, 2016.

CALVET, G. A.; DOS SANTOS, F. B.; SEQUEIRA, P. C. Zika virus infection: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. *Current opinion in infectious diseases*, 29, n. 5, p. 459-466, 2016.

CARVALHO, M. S.; FREITAS, L. P.; CRUZ, O. G.; BRASIL, P. et al. Association of past dengue fever epidemics with the risk of Zika microcephaly at the population level in Brazil. *Scientific Reports*, 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

CAUCHEMEZ, S.; BESNARD, M.; BOMPARD, P.; DUB, T. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet*, 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016.

CLEMENTE, N. S.; RODRIGUES, M.; PASCALICCHIO, A. P.; GAZETA, R. E. et al. Cohort profile: the Jundiaí Zika cohort (JZC), a pregnancy and birth cohort in São Paulo state, Brazil. *BMJ open*, 9, n. 8, p. e027947, 2019.

CLEMENTE, N.S.; BRICKLEY E.B.; PAIXÃO, E.S. et al. Zika virus infection in pregnancy and adverse fetal outcomes in São Paulo State, Brazil: a prospective cohort study, *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.

COELHO, A.; CROVELLA, S. Microcephaly prevalence in infants born to Zika virus-infected women: a systematic review and meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 18, n. 8, p. 1714, 2017.

COSME, H. W.; LIMA, L. S.; BARBOSA, L. G. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014. *Revista Paulista de Pediatria*, 35, p. 33-38, 2017.

DA SILVA VANDERLEI, J.; FRANCHI, E. P. L. P.; GOMES, N. S.; DE OLIVEIRA, A. K. R. et al. Perfil de gestantes confirmadas para zika vírus e assistência pré-natal na atenção primária à saúde de Palmas, Tocantins, 2016. *Revista de Patologia do Tocantins*, 5, n. 3, p. 12-17, 2018.

DE ARAÚJO, T. V. B.; DE ALENCAR XIMENES, R. A.; DE BARROS MIRANDA-FILHO, D.; SOUZA, W. V. et al. Association between microcephaly, Zika virus infection,

and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *The Lancet infectious diseases*, 2017.

DE ARAÚJO, T. V. B.; RODRIGUES, L. C.; DE ALENCAR XIMENES, R. A.; DE BARROS MIRANDA-FILHO, D. et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The lancet infectious diseases*, 16, n. 12, p. 1356-1363, 2016.

DE OLIVEIRA, W. K. 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. Morbidity and mortality weekly report*, 65, 2016.

DE OLIVEIRA, W. K.; DE FRANÇA, G. V. A.; CARMO, E. H.; DUNCAN, B. B. et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet*, 390, n. 10097, p. 861-870, 2017.

DE SALES SANTOS, D. A.; CARDOSO, M. L.; DE OLIVEIRA MAYORGA, F. D.; DA SILVA COSTA, F. E. et al. Análise espacial dos casos de microcefalia por vírus Zika em um município brasileiro. *Rev Rene*, 23, p. 6, 2022.

DE SOUZA, L. C. M. R.; RIBEIRO, C. T. M.; HAMANAKA, T.; RIBEIRO, L. C. et al. Characterizing Disabilities in Preschool Aged Children with Congenital Zika Virus Syndrome with the ICF Model. *Viruses*, 14, n. 10, p. 2108, 2022.

DEVAKUMAR, D.; BAMFORD, A.; FERREIRA, M. U.; BROAD, J. et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis*, 18, n. 1, p. e1-e13, Jan 2018.

DICK, G.; KITCHEN, S.; HADDOW, A. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46, n. 5, p. 509-520, 1952.

DUFFY, M. R.; CHEN, T.-H.; HANCOCK, W. T.; POWERS, A. M. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New England Journal of Medicine*, 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009.

DWIVEDI, A. K.; MALLAWAARACHCHI, I.; LEE, S.; TARWATER, P. Methods for estimating relative risk in studies of common binary outcomes. *Journal of applied statistics*, 41, n. 3, p. 484-500, 2014.

FALUYI, U.; OBADARE, O.; SANGEM, A.; ONUGBU, C. A. et al. Complications Associated with Zika Virus Infection: A Systematic Review Study. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*, 24, n. 1, p. 151-161, 2016.

FLORES, M. S.; BURGESS, T. H.; RAJNIK, M. Zika virus: A primer for clinicians. *Cleve Clin J Med*. abr, 2016.

FONSECA, D. P. D.; SERPA, L. L. N.; BARBOSA, G. L.; PEREIRA, M. et al. Vectors of arboviruses in the state of São Paulo: 30 years of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Revista de Saúde Pública*, 53, 2019.

FORD-JONES, E. L. An approach to the diagnosis of congenital infections. *Paediatrics & child health*, 4, n. 2, p. 109-112, 1999.

FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). SEADE Mortalidade. São Paulo: SEADE, 2021. Disponível em: <https://mortalidade.seade.gov.br/>. Acesso em: setembro de 2022.

FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). SEADE Estatísticas vitais. São Paulo: SEADE, 2022. Disponível em: <https://estatisticasvitais.seade.gov.br/nascidos-vivos-2022/>. Acesso em: setembro de 2022.

GARCIA, L. P. Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento. Texto para Discussão. 2018.

GILI, J. A.; POLETTA, F. A.; GIMÉNEZ, L. G.; PAWLUK, M. S. et al. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 106, n. 4, p. 257-266, 2016.

GONÇALVES, M. K. D. S.; CARDOSO, M. D.; LIMA, R. A. F.; OLIVEIRA, C. M. D. et al. Prevalência e fatores associados às malformações congênitas em nascidos vivos. *Acta Paulista de Enfermagem*, 34, 2021.

HEUKELBACH, J.; ALENCAR, C. H.; KELVIN, A. A.; DE OLIVEIRA, W. K. et al. Zika virus outbreak in Brazil. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 10, n. 02, p. 116-120, 2016.

HOEN, B.; SCHAUB, B.; FUNK, A. L.; ARDILLON, V. et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *New England Journal of Medicine*, 378, n. 11, p. 985-994, 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios: resultados do universo. Brasil: IBGE, 2011. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd_2010_caracteristicas_populacao_domicilios.pdf. Acesso em: agosto de 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Cidades e estados. Brasil: IBGE, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp.html>. Acesso em: agosto de 2022.

JOHANSSON, M. A.; MIER-Y-TERAN-ROMERO, L.; REEFHUIS, J.; GILBOA, S. M. et al. Zika and the risk of microcephaly. *New England Journal of Medicine*, 375, n. 1, p. 1-4, 2016.

KNOL, M. J.; VANDERWEELE, T. J. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *International journal of epidemiology*, 41, n. 2, p. 514-520, 2012.

KNOL, M. J.; VANDERWEELE, T. J.; GROENWOLD, R. H.; KLUNGEL, O. H. et al. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposures. *European journal of epidemiology*, 26, n. 6, p. 433-438, 2011.

LOPEZ-CAMELO, S. J.; ORIOLI, I. M.; CASTILLA, E. Documento ECLAMC Final: resumo e conclusões dos Documentos 1-5. ECLAMC, 2015. Disponível em: <http://www.eclamc.org/descargas/6.DocumentoECLAMCFinalV3.docx>. Acesso em: setembro, 2020.

LÖWY, I. Zika no Brasil: história recente de uma epidemia. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2019. 6557080636.

MARINHO, F.; ARAÚJO, V. E. M. D.; PORTO, D. L.; FERREIRA, H. L. et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (SINASC), 2000-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25, p. 701-712, 2016.

MARTINES, R. B.; BHATNAGAR, J.; DE OLIVEIRA RAMOS, A. M.; DAVI, H. P. F. et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet*, 388, n. 10047, p. 898-904, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: MS, 2017a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acesso em: agosto de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília: MS, 2017b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/orientacoes_emergencia_gestacao_infancia_zika.pdf. Acesso em: setembro de 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portaria nº 1.813, de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Brasília: MS, 2015. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html. Acesso em: agosto de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 24 de 2022. Brasília: MS, 2022a. Disponível em: <file:///C:/Users/Renata/Downloads/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20Vol.53%20N%C2%BA24.pdf>. Acesso em: agosto de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portaria GM/MS Nº 3.418, de 31 de agosto de 2022. Brasília: MS, 2022b. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2022/prt3418_01_09_2022.html. Acesso em setembro de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, 2015 a 2020. Brasília: MS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_4.pdf. Acesso em setembro de 2021.

MIRANDA-FILHO, D.B.; MARTELLI, C.M.T., XIMENES, R.A.A. et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome, *American journal of public health*, v. 106, n. 4, p. 598-600, 2016.

MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; POPOVIĆ, M. et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*, 374, n. 10, p. 951-958, 2016.

MO, Y.; ALFEREZ SALADA, B. M.; TAMBYAH, P. A. Zika virus—a review for clinicians. *British medical bulletin*, 119, n. 1, p. 25-36, 2016.

MOCELIN, H. J.; CATÃO, R. C.; FREITAS, P. S.; PRADO, T. N. et al. Analysis of the spatial distribution of cases of Zika virus infection and congenital Zika virus syndrome in a state in the southeastern region of Brazil: Sociodemographic factors and implications for public health. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 148, p. 61-69, 2020.

MOORE, C. A.; STAPLES, J. E.; DOBYNS, W. B.; PESSOA, A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA pediatrics*, 171, n. 3, p. 288-295, 2017.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika virus. *Clinical microbiology reviews*, 29, n. 3, p. 487-524, 2016.

MUSSO, D.; NILLES, E.; CAO-LORMEAU, V. M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, n. 10, 2014.

NHAN, T.-X.; CAO-LORMEAU, V.-M.; MUSSO, D. Les infections à virus Zika. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014, n. 467, p. 45-52, 2014.

NOGUEIRA, M. L.; JÚNIOR, N. N.; ESTOFOLETE, C. F.; TERZIAN, A. B. et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, n. 6, p. 646-652, 2018.

OLIVEIRA MELO, A.; MALINGER, G.; XIMENES, R.; SZEJNFELD, P. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47, n. 1, p. 6-7, 2016.

OLIVEIRA, M. M. D.; ANDRADE, S. S. C. D. A.; DIMECH, G. S.; OLIVEIRA, J. C. G. D. et al. Avaliação do Sistema de Informações sobre nascidos vivos. Brasil, 2006 a 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24, p. 629-640, 2015.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications. Washington, D.C, 2016. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28405/9789275118948_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 06 novembro 2022.

PEREGRINE, J.; GURUNG, S.; LINDGREN, M. C.; HUSAIN, S. et al. Zika virus infection, reproductive organ targeting, and semen transmission in the male olive baboon. *Journal of virology*, p. JVI. 01434-01419, 2019.

PETERSEN, L. R.; JAMIESON, D. J.; POWERS, A. M.; HONEIN, M. A. Zika virus. *New England Journal of Medicine*, 374, n. 16, p. 1552-1563, 2016.

POMAR, L.; MALINGER, G.; BENOIST, G.; CARLES, G. et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49, n. 6, p. 729-736, 2017.

POWER, G. M.; FRANCIS, S. C.; SANCHEZ CLEMENTE, N.; VASCONCELOS, Z. et al. Examining the association of socioeconomic position with microcephaly and delayed childhood neurodevelopment among children with prenatal Zika virus exposure. *Viruses*, 12, n. 11, p. 1342, 2020.

QIAO, L.; MARTELLI, C. M. T.; RAJA, A. I.; CLEMENTE, N. S. et al. Epidemic preparedness: Prenatal Zika virus screening during the next epidemic. *BMJ global health*, 6, n. 6, p. e005332, 2021.

RASMUSSEN, S. A.; JAMIESON, D. J.; HONEIN, M. A.; PETERSEN, L. R. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*, 374, n. 20, p. 1981-1987, 2016.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; CARDONA-OSPINA, J. A.; RAMIREZ-JARAMILLO, V.; GAVIRIA, J. A. et al. Diagnosis and outcomes of pregnant women with Zika virus infection in two municipalities of Risaralda, Colombia: Second report of the ZIKERNCOL study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 25, p. 20-25, 2018.

ROSADO, L. E. P.; AQUINO, E. C. D.; BRICKLEY, E. B.; FRANÇA, D. D. D. S. et al. Socioeconomic disparities associated with symptomatic Zika virus infections in pregnancy and congenital microcephaly: A spatiotemporal analysis from Goiânia, Brazil (2016 to 2020). *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16, n. 6, p. e0010457, 2022.

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO (SES). Distribuição dos Casos Notificados e Confirmados de Febre pelo Vírus Zika, por mês de início de sintomas. Estado de São Paulo. São Paulo: SES, 2016. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/agrivos/zika-virus/dados-estatisticos>. Acesso em: agosto de 2020.

SHERIDAN, M. A.; YUNUSOV, D.; BALARAMAN, V.; ALEXENKO, A. P. et al. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114, n. 9, p. E1587-E1596, 2017.

SILVA, J.D.; NISHIYA, A. S.; FERREIRA, S. C. Pesquisa do risco de transmissão do vírus Zika por transmissão sanguínea na Fundação Pró-sangue Hemocentro de São Paulo. In: *Escola de Ciências Médicas e da Saúde*. 2018.

SOUZA, W. V. D.; ALBUQUERQUE, M. D. F. P. M. D.; VAZQUEZ, E.; BEZERRA, L. C. A. et al. Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC public health*, 18, n. 1, p. 1-7, 2018.

TANG, H.; HAMMACK, C.; OGDEN, S. C.; WEN, Z. et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell stem cell*, 18, n. 5, p. 587-590, 2016.

THE INTERNACIONAL FETAL AND NEWBORN GROWTH CONSORTIUM FOR THE 21ST CENTURY - INTERGROWTH-21ST. Sobre INTERGROWTH-21st. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>. Acesso em: julho de 2021.

VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; AGUIAR, R. Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25, p. 419-422, 2016.

VARGAS, A.; SAAD, E.; DIMECH, G. S.; SANTOS, R. H. et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25, p. 691-700, 2016.

VICTORA, C. G.; SCHULER-FACCINI, L.; MATIJASEVICH, A.; RIBEIRO, E. et al. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *The Lancet*, 387, n. 10019, p. 621-624, 2016.

WALLON, M.; LIOU, C.; GARNER, P.; PEYRON, F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *Bmj*, 318, n. 7197, p. 1511-1514, 1999.

WIWANITKIT, S.; WIWANITKIT, V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: Don't miss it. *Asian Pac J Trop Med*, 9, n. 5, p. 513, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias. WHO, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>. Acesso em: julho de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Zika Epidemiology update. WHO, 2022. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/zika/zika-epidemiology-update_february-2022_clean-version.pdf?sfvrsn=c4cec7b7_13&download=true. Acesso em: setembro de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Birth defects surveillance: a manual for programme managers. In: *Birth defects surveillance: a manual for programme managers*, 2015. p. 115-115.

WRIGHT JR, H. T. Congenital anomalies and viral infections in infants—the etiologic role of maternal viral infections. *California medicine*, 105, n. 5, p. 345, 1966.

XIMENES, RAA.; MIRANDA-FILHO, DB.; BRICKLEY, EB.; DE ARAUJO, TVB. et al. Risk of adverse outcomes in offspring with RT-PCR confirmed prenatal Zika virus exposure: an individual participant data meta-analysis of 13 cohorts in the Zika Brazilian Cohorts Consortium. *The Lancet Regional Health–Americas*, v.17, 2023.

ZANLUCA, C.; MELO, V. C. A. D.; MOSIMANN, A. L. P.; SANTOS, G. I. V. D. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

ZIKA VIRUS INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA CONSORTIUM. The Zika virus individual participant data Consortium: a global initiative to estimate the effects of exposure to Zika virus during pregnancy on adverse fetal, infant, and child health outcomes. *Tropical medicine and infectious disease*, v. 5, n. 4, p. 152, 2020.

ZOU, G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *American journal of epidemiology*, 159, n. 7, p. 702-706, 2004.

Anexos

1. Dados complementares

Das 323 gestantes que não foram localizadas no relacionamento de dados da base do CeVeSP com o SINASC, 206 (63,8%) foram descartadas para infecção pelo ZIKV, 79 (24,5%) confirmadas e 38 (11,8%) estavam em investigação.

Variáveis	Gestantes incluídas (N=2254)		Gestantes não incluídas (N=285)		Valor de p
	n	%	n	%	
	Raça/cor				
Branca	1700	75,4	127	44,6	0,096
Preta	57	2,5	3	1,1	
Parda	475	21,1	37	13,0	
Outros	9	0,4	3	1,1	
Ignorado	13	0,6	115	40,4	
Escolaridade					
Sem escolaridade	5	0,2	44	15,4	<0,001
Fundamental I e II	397	17,6	32	11,2	
Médio	1143	50,7	76	26,7	
Superior	469	20,8	28	9,8	
Sem informação	240	10,6	105	36,8	
Trimestre de gestação					
1º trimestre	492	21,8	69	24,2	0,544
2º trimestre	805	35,7	94	33,0	
3º trimestre	926	41,1	114	40,0	
Ignorado	31	1,4	8	2,8	
Classificação					
Descartado Zika	1583	70,2	206	72,3	0,478
Confirmado Zika	671	29,8	79	27,7	
Desfecho do conceito					


Saudável	1782	79,1	177	62,1	<0,001
Óbitos	11	0,5	12	4,2	
Microcefalia	15	0,7	0	0,0	
Alteração do sistema nervoso central	9	0,4	0	0,0	
Microcefalia e alteração do SNC	14	0,6	0	0,0	
Outras alterações	34	1,5	2	0,7	
Sem informação	389	17,3	94	33,0	

2. Ficha de notificação de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV - CeVeSP

Ficha Interina Investigação Febre Zika																																																																					
Data Notificação: <input type="text"/>				Sinan N.: <input type="text"/>																																																																	
UF: <input type="text"/>		Município Notificação: <input type="text"/>			IBGE: <input type="text"/>		GVE: <input type="text"/>																																																														
Unid. Notificação <input type="text"/>				Cod. Unid. <input type="text"/>		Início Sintomas <input type="text"/>																																																															
Nome do Paciente <input type="text"/>							Data Nasc. <input type="text"/>																																																														
Idade: <input type="text"/>		Sexo: <input type="text"/>		Gestante: <input type="text"/>		Raça/Cor <input type="text"/>																																																															
Escolaridade: <input type="text"/>		Cartão SUS: <input type="text"/>		Nome da Mãe: <input type="text"/>																																																																	
UF: <input type="text"/>		Município Residencia <input type="text"/>			IBGE <input type="text"/>		Distrito <input type="text"/>																																																														
Bairro: <input type="text"/>				End. <input type="text"/>			N. <input type="text"/>																																																														
Complemento: <input type="text"/>				Cep: <input type="text"/>		Telefone <input type="text"/>																																																															
Lat. <input type="text"/>				Long. <input type="text"/>																																																																	
Ponto Referência <input type="text"/>				Zona <input type="text"/>		País <input type="text"/>																																																															
Data Investigação: <input type="text"/>				Ocupação: <input type="text"/>																																																																	
<div style="display: flex; align-items: center;"> ☰ Exames Específicos </div>																																																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">Exames - ..:ZikaVirus</th> </tr> <tr> <th>Ação</th> <th>ID</th> <th>fkid_pac</th> <th>Material</th> <th>Exame</th> <th>dt_coleta</th> <th>tecnica</th> <th>dt_resultad</th> <th>resultado</th> <th>OBS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>19987</td> <td>8278</td> <td>Sangue</td> <td>Chikungunya</td> <td>21-07-2022</td> <td>RT-PCR</td> <td></td> <td>Não Reagente</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>19986</td> <td>8278</td> <td>Sangue</td> <td>Dengue</td> <td>21-07-2022</td> <td>RT-PCR</td> <td></td> <td>Não Reagente</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>19985</td> <td>8278</td> <td>Urina</td> <td>Zika</td> <td>21-07-2022</td> <td>RT-PCR</td> <td></td> <td>Não Reagente</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>19984</td> <td>8278</td> <td>Sangue</td> <td>Zika</td> <td>21-07-2022</td> <td>RT-PCR</td> <td></td> <td>Não Reagente</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>										Exames - ..:ZikaVirus										Ação	ID	fkid_pac	Material	Exame	dt_coleta	tecnica	dt_resultad	resultado	OBS		19987	8278	Sangue	Chikungunya	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente			19986	8278	Sangue	Dengue	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente			19985	8278	Urina	Zika	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente			19984	8278	Sangue	Zika	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente	
Exames - ..:ZikaVirus																																																																					
Ação	ID	fkid_pac	Material	Exame	dt_coleta	tecnica	dt_resultad	resultado	OBS																																																												
	19987	8278	Sangue	Chikungunya	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente																																																													
	19986	8278	Sangue	Dengue	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente																																																													
	19985	8278	Urina	Zika	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente																																																													
	19984	8278	Sangue	Zika	21-07-2022	RT-PCR		Não Reagente																																																													
Página 0.4 de 0.4 Ver 1 - 4 de 4																																																																					
<input type="checkbox"/> Febre			<input type="checkbox"/> Edema ou Dor Articular			<input type="checkbox"/> Nauseas																																																															
<input type="checkbox"/> Vômitos			<input type="checkbox"/> Diarréia			<input type="checkbox"/> Dor Abdominal																																																															
<input checked="" type="checkbox"/> Manifestações Cutaneas			<input type="checkbox"/> Petéquias			<input type="checkbox"/> Prurido																																																															
			<input checked="" type="checkbox"/> Exantemas			<input type="checkbox"/> Bolas-Viscúculas																																																															
<input type="checkbox"/> Hiperemia Conjuntival																																																																					
<input type="checkbox"/> Manifestações Hemorrágicas			<input checked="" type="checkbox"/> Cefaléia			<input type="checkbox"/> Tosse ou dor de Garganta																																																															
<input type="checkbox"/> Mialgia																																																																					
<input type="checkbox"/> Manifestações Neurológicas																																																																					
Outras Obs. <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																																																																					

Investigação Gestante																																																	
Data Provável para o Parto: 00-00-0000					Realizou Storch: Nao																																												
Diagnóstico Laboratorial para doença infecciosa na Gestação																																																	
Toxoplasmose: Sem Informação			Rubeola: Sem Informação			Citomegavírus: Sem Informação																																											
Sífilis: Sem Informação			Herpes: Sem Informação			Parvovírus: Sem Informação																																											
Data Nascimento: 00-00-0000					Parto:																																												
Após Nascimento:																																																	
Saudável <input type="checkbox"/>					Microcefálico <input type="checkbox"/>																																												
Alteração Neurológica <input type="checkbox"/>					Outras Alterações <input type="checkbox"/>																																												
Obs. Neurológica					Outras																																												
<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p>Deslocamentos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">Deslocamento - ..ZikaVirus</th> </tr> <tr> <th>Ação</th> <th>ID</th> <th>fkid</th> <th>pacier</th> <th>cidade</th> <th>uf</th> <th>Pais</th> <th>dt deslocamen</th> <th>deslocamentofi</th> <th>tipo transporte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10" style="text-align: center;">Página 1 de 0</td> </tr> <tr> <td colspan="10" style="text-align: right;">Nenhum registro para visualizar</td> </tr> </tbody> </table> </div>										Deslocamento - ..ZikaVirus										Ação	ID	fkid	pacier	cidade	uf	Pais	dt deslocamen	deslocamentofi	tipo transporte	Página 1 de 0										Nenhum registro para visualizar									
Deslocamento - ..ZikaVirus																																																	
Ação	ID	fkid	pacier	cidade	uf	Pais	dt deslocamen	deslocamentofi	tipo transporte																																								
Página 1 de 0																																																	
Nenhum registro para visualizar																																																	
Classificação final Descartado					Critério de Confirmação/Descarte Laboratório																																												
Autoctonia:		UF Contaminação:		Município Contaminação:			Cod. IBGE:																																										
Distrito:			Bairro:			Pais:																																											
Recebeu Hemoderivados:					Data Hemoderivados:																																												
Evolução Cura					Data Óbito:		Data Enderramento 19-08-2022																																										
Salvar																																																	

3. Declaração de nascido vivo



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde
 1ª Via - Secretaria de Saúde

Declaração de Nascido Vivo Nº _____

I	Cartório	11 Cartório _____ Código _____ 21 Registro _____ 31 Data _____
II	Local de Ocorrência	41 Município _____ 51 UF _____ 61 Local da ocorrência <input type="checkbox"/> 1 - Hospital <input type="checkbox"/> 2 - Outros estab. saúde <input type="checkbox"/> 3 - Domicílio <input type="checkbox"/> 4 - Outros <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado 71 Estabelecimento _____ Código _____ 81 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da mãe (Rua, praça, avenida, etc) _____ Número _____ Complemento _____ 91 CEP _____ 101 Bairro/Distrito _____ Código _____ 111 Município de ocorrência _____ Código _____ 121 UF _____
III	Mãe	131 Nome da mãe _____ 141 RIC _____ 151 Idade (anos) _____ 161 Estado civil <input type="checkbox"/> 1 - Solteira <input type="checkbox"/> 2 - Casada <input type="checkbox"/> 3 - Viúva <input type="checkbox"/> 4 - Sep. Judicial/Divorc. <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado 171 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) <input type="checkbox"/> 1 - Nenhuma <input type="checkbox"/> 2 - De 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3 - De 4 a 7 <input type="checkbox"/> 4 - De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5 - 12 e mais <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado 181 Ocupação habitual e ramo de atividade _____ Código _____ 191 Núm. de filhos tidos em gestações anteriores (obsc. utilizar 99 se ignorados) Nascidos vivos - Nascidos mortos _____ 211 Residência da mãe 221 Logradouro _____ Número _____ Complemento _____ 231 CEP _____ 241 Bairro/distrito _____ Código _____ 251 Município _____ Código _____ 261 UF _____
IV	Nação e parto	271 Duração da gestação em semanas _____ 281 Tipo de gravidez <input type="checkbox"/> 1 - Única <input type="checkbox"/> 2 - Dupla 291 Tipo de parto _____ 301 Número de consultas de pré-natal _____ <input type="checkbox"/> 1 - Vaginal <input type="checkbox"/> 2 - Cesáreo 311 Duração da gestação em semanas _____ Semanas 99 - Ignorado 321 Tipo de gravidez <input type="checkbox"/> 1 - Única <input type="checkbox"/> 2 - Dupla <input type="checkbox"/> 3 - Tripla e mais <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado 331 Tipo de parto _____ 341 Número de consultas de pré-natal _____ <input type="checkbox"/> 1 - Vaginal <input type="checkbox"/> 2 - Cesáreo <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado
V	Recém Nascido	351 Nascimento Data _____ Hora _____ 361 Sexo <input type="checkbox"/> M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1 - Ignorado 371 Raça/cor <input type="checkbox"/> 1 - Branca <input type="checkbox"/> 2 - Preta <input type="checkbox"/> 3 - Amarela <input type="checkbox"/> 4 - Parda <input type="checkbox"/> 5 - Indígena 381 Peso ao nascer _____ em gramas 391 Índice de Apgar _____ 1º minuto _____ 5º minuto _____ 401 Detectada alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica ? <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado Qual ? _____ Código _____
VI	Identificação	
VII	Responsável pelo preenchimento	411 Nome _____ 421 Função _____ 431 Identidade _____ 441 Órgão Emissor _____ 451 Data _____

ATENÇÃO : ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO
 O Registro de Nascimento é obrigatório por lei.
 Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.

Versão 09/96-1

4. Parecer do CEP

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo, 2015 a 2019

Pesquisador: Renata Soares Martins

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 83138018.7.0000.5421

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.570.583

Apresentação do Projeto:

A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) pode estar associada ao aumento de síndrome congênita. No Brasil, e principalmente no estado de São Paulo, há poucos estudos populacionais, sendo que os estudos de coorte realizados e em andamento incluem apenas gestantes sintomáticas, ou seja, 20% da população exposta ao ZIKV

Objetivo da Pesquisa:

Identificar, descrever e quantificar o espectro de anormalidades e / ou resultados da gestação, incluindo microcefalia, nos fetos e recém-nascidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto confere riscos mínimos, e não oferece benefícios diretos aos participantes. Os resultados poderão ajudar a subsidiar políticas públicas para o acompanhamento das crianças com atraso no desenvolvimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, sobre tema muito atual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta termo de anuência, folha de rosto e TCLE. No TCLE, não menciona algo que está no projeto, que "Amostras biológicas do recém-nascido também serão coletadas para investigação

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 01.248-904
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3081-7779 Fax: (11)3081-7779 E-mail: coep@fsp.usp.br

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



Continuação do Parecer: 2.570.583

laboratorial", além de "Em caso de abortamento, amostras biológicas do concepto serão encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz para avaliação laboratorial.", ambos devem estar no TCLE.

Recomendações:

Acrescentar no TCLE informação sobre coleta de amostras biológicas do recém-nascido, e nos casos de abortamento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, com estas mudanças no TCLE.

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_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1062719.pdf	09/02/2018 15:47:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/02/2018 15:47:31	Renata Soares Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado_coorte.pdf	09/02/2018 15:46:24	Renata Soares Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_CVE.pdf	09/02/2018 15:41:43	Renata Soares Martins	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/02/2018 15:35:25	Renata Soares Martins	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

5. Currículos lattes



Renata Soares Martins

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6561818373497482>

ID Lattes: 6561818373497482

Última atualização do currículo em 26/09/2022

Bacharel e licenciatura em Enfermagem pela Universidade de São Paulo (2011). Aprimoramento em infectologia pelo Instituto de infectologia Emílio Ribas (2012-2013), treinamento em epidemiologia de campo pelo Programa de treinamento aplicado aos serviços do SUS (EPISUS-SP), mestrado profissional em saúde coletiva pela Faculdade Santa Casa de São Paulo (2013 - 2015) e doutorado em epidemiologia em andamento na Faculdade de Saúde Pública da USP. Atuação como diretora técnica em Saúde II na Central/Cievs-SP, do Centro de Vigilância Epidemiológica 'Prof. Alexandre Vranjac' (CVE-SES) e coordenadora de dados da Pesquisa Clínica em Urologia do Instituto do Câncer do estado de São Paulo (Icesp). Atualmente atuando como especialista de programas governamentais no Hospital Israelita Albert Einstein. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Renata Soares Martins

Nome em citações bibliográficas MARTINS, RENATA SOARES

Lattes iD <http://lattes.cnpq.br/6561818373497482>

Endereço

Endereço Profissional Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac",
Avenida Doutor Arnaldo - 351
Pacaembu
01246000 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30668752

Formação acadêmica/titulação

- 2017** Doutorado em andamento em Doutorado em epidemiologia.
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSPUSP, Brasil.
Título: Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo, 2015 a 2019
Orientador: Ana Paula Sayuri Sato.
- 2013 - 2015** Mestrado profissional em Saúde coletiva.
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, FCMSCSP, Brasil.
Título: Tendência temporal da mortalidade específica por doenças diarreicas em crianças menores de cinco anos, São Paulo, 2000 - 2012, Ano de Obtenção: .
Orientador: Drª Andreia de Fátima Nascimento.
Coorientador: Drª Maria Bernadete de Paula Eduardo.
- 2015** Especialização em andamento em MBA de gestão em saúde e controle de infecção. (Carga Horária: 360h).
Faculdade INESP, INESP, Brasil.
- 2012 - 2013** Especialização em Enfermagem em infectologia. (Carga Horária: 1360h).
Instituto de Infectologia Emílio Ribas, EMILIORIBAS, Brasil.
Título: Adequação ao uso do equipamento de proteção individual nos isolamentos do pronto socorro.
Orientador: Drº Nilton José Cavalcante.
- 2008 - 2011** Graduação em Enfermagem.
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, EEUUSP, Brasil.
Orientador: Katia Grillo Padilha.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

Formação Complementar

- 2013** Programa de Treinamento em Epidemiologia. (Carga horária: 3600h).
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", CVE, Brasil.
- 2014 - 2014** Curso de geoprocessamento e análise espacial. (Carga horária: 30h).
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", CVE, Brasil.
- 2014 - 2014** Monitorização das Doenças Diarreicas Agudas. (Carga horária: 10h).
Ministério da Saúde, MS, Brasil.
- 2014 - 2014** Introdução à análise de dados longitudinais. (Carga horária: 20h).
Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, Brasil.
- 2014 - 2014** Microbiologia de Alimentos e Água. (Carga horária: 10h).
Ministério da Saúde, MS, Brasil.
- 2013 - 2013** Atualização das ações de vigilância das DDTHA. (Carga horária: 20h).
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", CVE, Brasil.
- 2013 - 2013** Introdução ao ambiente R. (Carga horária: 25h).
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", CVE, Brasil.
- 2012 - 2012** Curso introdutório processo seletivo do EPISUS-SP. (Carga horária: 30h).
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", CVE, Brasil.



Ana Paula Sayuri Sato

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1491662576276378>

ID Lattes: 1491662576276378

Última atualização do currículo em 08/06/2022

Professora Associada do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Graduada em Enfermagem pela Escola de Enfermagem da USP. Doutora e Mestre em Ciências pela EEUUSP. Possui especialização em Pesquisa Clínica pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP. Atuou como enfermeira na Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica da SES-SP (out/2012-fev/2014). Livre-docente pela FSP-USP, na área de Epidemiologia das Doenças Infecciosas (2020). Na FSP-USP, ministra as disciplinas: delineamentos de estudos epidemiológicos (pós-graduação), epidemiologia das doenças infecciosas (pós-graduação), epidemiologia de campo (graduação em Saúde Pública) e atividade integrada IV - vigilância (graduação em Saúde Pública) . Atua em pesquisas sobre coberturas vacinais, programas de imunização, epidemiologia das doenças infecciosas. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Ana Paula Sayuri Sato

Nome em citações bibliográficas SATO, A. P. S.;Sato, Ana Paula Sayuri;Pneumococcal Carriage Study Group;SATO, ANA PAULA S.;Sayuri Sato, Ana Paula;Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium;PAULA S. SATO, ANA

Lattes ID <http://lattes.cnpq.br/1491662576276378>

Orcid ID <https://orcid.org/0000-0001-8601-5884>

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia.
Faculdade de Saúde Pública
Pacaembu
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617710
URL da Homepage: <http://www.fsp.usp.br>

Formação acadêmica/titulação

- 2011 - 2013** Doutorado em Ciências.
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, EE USP, Brasil.
Título: Avaliação do nível de hemoglobina de gestantes brasileiras antes e após a fortificação de farinhas, Ano de obtenção: 2013.
Orientador: Elizabeth Fujimori.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Palavras-chave: anemia ferropriva; gestantes; cuidado pré-natal; Enfermagem em saúde pública; Enfermagem materno-infantil.
- 2009 - 2010** Mestrado em Ciências.
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, EEUUSP, Brasil.
Título: Anemia em gestantes atendidas em serviços públicos de pré-natal das cinco regiões brasileiras e a política de fortificação das farinhas com ferro, Ano de Obtenção: 2010.
Orientador: Elizabeth Fujimori.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Palavras-chave: anemia ferropriva; cuidado pré-natal; deficiência de ferro; gravidez; enfermagem.
Grande área: Ciências da Saúde
Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Enfermagem.
- 2011 - 2012** Especialização em Pesquisa Clínica. (Carga Horária: 491h).
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, FCMSCSP, Brasil.
Título: O papel dos estudos observacionais na pesquisa clínica em cenário nacional.
Orientador: Charles Schmidt.
- 2005 - 2008** Graduação em Enfermagem.
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, EE USP, Brasil.
Título: Prevalência de anemia em gestantes e a fortificação de farinhas com ferro.
Orientador: Elizabeth Fujimori.

Livre-docência

- 2020** Livre-docência.
Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP - USP, Brasil.
Título: Epidemiologia aplicada aos programas de imunizações, Ano de obtenção: 2020.
Palavras-chave: Vacinação; Programas de Imunizações; Cobertura Vacinal; Sistema de Informação; Equidade em Saúde.
Grande área: Ciências da Saúde

Artigo publicado na revista *Epidemiologia e Serviços de Saúde*

ARTIGO
ORIGINAL

Perfil epidemiológico de uma coorte de gestantes sintomáticas com suspeita de Zika no estado de São Paulo, 2015-2018*

doi: 10.1590/S1679-49742021000300011

Epidemiological profile of a cohort of symptomatic pregnant women with suspected Zika virus infection in the State of São Paulo, Brazil, 2015-2018

Perfil epidemiológico de una cohorte de gestantes sintomáticas con sospecha de Zika en el estado de São Paulo, Brasil, 2015-2018

Renata Soares Martins¹ - orcid.org/0000-0002-2568-7692

Michele Higa Froes² - orcid.org/0000-0002-5959-7580

Gizelda Katz² - orcid.org/0000-0002-8572-8900

Ana Paula Sayuri Sato¹ - orcid.org/0000-0001-8601-5884

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika, notificadas no Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública, do estado de São Paulo, Brasil, seu espectro de anormalidades e/ou resultados da gestação. **Métodos:** Estudo epidemiológico descritivo de uma coorte de gestantes sintomáticas com suspeita de infecção pelo vírus Zika, residentes no estado de São Paulo, notificadas no período 2015-2018 e o resultado de sua gestação. **Resultados:** Das 2.329 gestantes estudadas, 29,3% foram confirmadas com a infecção, na quase metade solteiras (44,8%), a maioria de raça/cor da pele branca (74,2%), com ensino médio completo (53,6%), e concentradas no nordeste do estado. A proporção de recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central foi de aproximadamente 4,0%. **Conclusão:** Os resultados encontrados caracterizam a transmissão do vírus Zika em São Paulo e podem subsidiar ações de saúde pública nos locais com maior risco de transmissão da doença.

Palavras-chave: Zika vírus; Gestantes; Anormalidades Congênitas; Epidemiologia Descritiva.

*Artigo derivado de tese de doutorado intitulada 'Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus Zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo, 2015 a 2018', a ser defendida por Renata Soares Martins junto ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Renata Soares Martins - Secretaria de Estado da Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Av. Dr. Arnaldo, nº 351, 6º andar, Pacaembu, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-000
E-mail: renatamartins47@gmail.com

