



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**JAQUELINE FRANCISCA DOS SANTOS**

**MICROCEFALIA EM PERNAMBUCO: uma análise de perfil de  
causas de morte**

**RECIFE**

**2018**

JAQUELINE FRANCISCA DOS SANTOS

**MICROCEFALIA EM PERNAMBUCO: uma análise de perfil de  
causas de morte**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Linha de Pesquisa: Modo de vida, morbimortalidade e atenção à saúde.

Orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thália Velho Barreto de Araújo

RECIFE

2018

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

S237m Santos, Jaqueline Francisca dos.  
Microcefalia em Pernambuco: uma análise de perfil de causas de morte /  
Jaqueline Francisca dos Santos. – Recife: o autor, 2018.  
78 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Thália Velho Barreto de Araújo.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de  
Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Saúde Coletiva.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Mortalidade infantil. 2. Anormalidades congênitas. 3. Microcefalia. 4. Zika  
Vírus. 5. Vigilância em saúde pública. I. Araújo, Thália Velho Barreto de  
(orientadora). II. Título.

614 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 011)

**JAQUELINE FRANCISCA DOS SANTOS**

**MICROCEFALIA EM PERNAMBUCO: uma análise de perfil de  
causas de morte**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 28/08/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> **Thália Velho Barreto de Araújo** (orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Dr.<sup>a</sup> **Sueli Arruda Vidal** (examinador externo)  
Instituto de Medicina Integral - IMIP

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Sandra Valongueiro Alves** (examinador interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

*“À Deus, aos meus pais e ao meu marido  
(Wanderson José de Oliveira) por ter estado  
sempre ao meu lado, me ajudando e me  
apoiando em todas as horas deste mestrado”*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter me dado o dom da vida e juntamente com ela os dons e frutos do Espírito Santo. Foi ele meu alicerce que me concedeu toda a força, sabedoria, discernimento e paciência durante esses dois anos e meio de mestrado, tenho certeza que se não fosse o poder dele agindo sob tudo nada daria certo.

Aos meus pais (Severina Medeiros Bezerra dos Santos e José Francisco dos Santos) por terem se dedicado à minha criação e de minhas irmãs com muito empenho e amor, por persistirem em nos colocar numa escola, mesmo diante das dificuldades, para dar às suas filhas o que não tiveram estudos, já que tudo que sabem foi a vida que os ensinou. O estímulo dos meus pais fez com que eu fosse a primeira pessoa da minha família com curso superior.

A toda a minha família em especial às minhas irmãs (Maria José dos Santos e Ana Maria dos Santos) pelo companheirismo e amor fraterno.

Ao meu marido (Wanderson) por simplesmente ser o que ele é. Agradeço demais por Deus ter colocado ele na minha vida. Wanderson além de todos os atributos que me fez ser apaixonada por ele, é um pesquisador e professor excepcional, me inspira e ajuda com tudo, principalmente na reta final do mestrado. Agradeço por cada conselho e força para não desistir.

Aos demais parentes por terem contribuídos para a minha formação tanto pessoal quanto profissional.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thália Velho Barreto de Araújo, pela valiosa orientação, por sua dedicação, e por compartilhar seus conhecimentos acadêmicos, epidemiológicos e estatísticos comigo. Sem o seu auxílio, nada disto teria acontecido.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Valongueiro por contribuições precisas e decisivas que melhoraram esse trabalho. Além de ter me estimulado a seguir em frente.

À Dr.<sup>a</sup> Suely Arruda Vidal pelas valiosas contribuições na banca de defesa da dissertação.

Ao todo grupo MERG (*Microcephaly Epidemic Research Group*) pela parceria na realização deste estudo e pela importância acadêmica e social das pesquisas desenvolvidas por seus membros.

Ao professor Dr. Wayner Vieira por estar sempre disponível e por suas contribuições a esse trabalho.

À Rayane Novaes por ter me ajudado com as planilhas da pesquisa e por ter me ensinado a manipulá-las de uma maneira mais prática, agradeço imensamente pelo apoio e pela amizade formada.

Aos amigos que me incentivaram a fazer o mestrado e a todos os colegas de turma que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação acadêmica, em especial à Barbara, Lindervânia, Vanessa, Tainá e a Alessandro Spencer por toda ajuda e companheirismo.

A Secretaria Estadual de Saúde (SES) de Pernambuco por ter permitido a realização desta pesquisa na instituição, bem como pela disponibilização dos bancos de dados estudados.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC), abrangendo funcionários/ estagiários, corpo docente e coordenação.

A Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) por fornecer toda a estrutura durante todo o curso de mestrado.

*"A educação sozinha não transforma a sociedade, mas sem ela tampouco a sociedade muda"*  
(FREIRE, 2000, p. 31).

## RESUMO

No final de 2014 e início de 2015, foi observada a epidemia do vírus Zika (ZIKV) no Brasil, inicialmente nos estados do Nordeste e com disseminação para as demais regiões do país. Posteriormente, foi identificada uma epidemia de recém-nascidos com microcefalia, excedendo 24 vezes a média estimada para o Brasil. Pernambuco teve o maior número de casos de microcefalia notificados, com 2.513 casos suspeitos, entre julho 2015 a abril 2018, sendo confirmados 451 casos e registrados 159 óbitos. Desta forma temos como objetivo analisar as características e o perfil de causas de óbito de crianças notificadas com microcefalia no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2017. Trata-se de um estudo transversal, utilizando dados obtidos por meio de *Linkage* probabilístico dos bancos de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e dados das notificações de microcefalia do Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP). Foram analisados 72 óbitos identificados no SIM, no período de 2015 a 2017, de crianças notificadas com microcefalia, filhas de mães residentes em Pernambuco. As causas de morte foram classificadas considerando as causas descritas na Declaração de Óbito (causas básicas, terminais, intermediárias e associadas conforme CID10). Dentre os 72 óbitos, as causas de morte associadas à microcefalia mais frequente foram as malformações congênitas múltiplas e malformações não especificadas (CID10 Q89.7 e Q89.9) com 22 casos (30,2%), seguida de outras malformações congênitas com 11 casos (15,2%). Quanto à classificação dos óbitos relacionados à infecção pelo Zika vírus, há 24 casos confirmados, 26 descartados e 22 permanecem em investigação. Dentre os óbitos confirmados destacaram-se também aqueles registrados como malformações congênitas múltiplas e outras malformações associadas à microcefalia 14 (58,3%), e 3 (12,4%) por septicemia (CID10: P36, A41). A letalidade para o total de casos de microcefalia foi de 6,08% e para os casos atribuível à infecção congênita pelo ZIKV foi de 6,83%. Causas de óbito das crianças com microcefalia estão relacionadas às complicações de um conjunto de malformações congênitas associadas à microcefalia, sendo seguido por complicações como a septicemia. Identificou-se, ainda a persistência de causas de óbito mal definidas, impedindo conhecer o verdadeiro perfil das causas de óbito.

**Palavras-chave:** Mortalidade Infantil. Anormalidades congênitas. Microcefalia. Zika vírus. Vigilância em Saúde pública.

## ABSTRACT

At the end of 2014 and early 2015, the Zika virus (ZIKV) epidemic was observed in Brazil, initially in the Northeastern states and spread to other regions of the country. Subsequently, an epidemic of newborns with microcephaly was identified, exceeding 24 times the estimated average for Brazil. Pernambuco had the highest number of reported cases, with 2,513 suspected cases, between July 2015 and April 2018, 451 confirmed cases and 159 deaths. In this way we aim to analyze the characteristics and the profile of causes of death of children with microcephaly in the state of Pernambuco in the period from 2015 to 2017. It was aimed To analyze the profile of causes of death of children with microcephaly, in the state of Pernambuco, Brazil, from 2015 to 2017. This is a cross-sectional study based on data obtained from a record probabilistic linkage of the Mortality Information System (SIM) and microcephaly surveillance database from the Public Health Events Registry (RESP). We analyzed 72 deaths identified in the SIM of children with microcephaly, from 2015 to 2017, of mothers residing in Pernambuco, Brazil. The causes of death were classified considering the causes registered in the death certificate (basic and associated causes according to CID10). Among the 72 deaths, the most frequent causes of death of children with microcephaly were multiple and unspecified congenital malformations (CID10 Q89.7 and Q89.9) with 22 cases (30.2%), followed by other congenital malformations with 11 cases (15.2%). Regarding cases classification as related to Zika virus infection, there are 24 confirmed cases, 26 discarded and 22 that remain under investigation. Among the confirmed deaths were those with multiple, unspecified congenital malformations and other malformations 14 (58.3%), and 3 (12.4%) with septicemia (CID10: P36, A41). Fatality rate for all microcephaly cases was 6.08% and for those assign to congenital ZIKV infection was 6.83%. The causes of death of children with microcephaly were more related to complications from a set of congenital malformations associated to microcephaly, followed by complications such as sepsis. It was also identified the persistence of ill-defined causes of death, preventing to recognize the true profile of the causes of death.

**Key words:** Infant Mortality. Congenital Abnormalities. Microcephaly. Zika Virus. Public Health Surveillance.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Comparativo do perímetro cefálico entre recém-nascidos normal e com microcefalia.	17
<b>Quadro 1</b> - Definição e categorização das variáveis do estudo.	36
<b>Figura 2</b> - Distribuição das Regionais de Saúde em Pernambuco.	30
<b>Figura 3</b> - Fluxograma do processo de seleção da população de estudo. Recife, 2018.	35

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características das crianças notificadas com microcefalia no RESP com e sem registro de óbito no SIM, residentes em Pernambuco, no período de 2015 a 2017. 52
- Tabela 2** - Características das crianças notificadas com microcefalia que foram a óbito e de crianças sem microcefalias com óbito registrado no SIM, residentes em Pernambuco, ocorridos no período de 2015 a 2017. 54
- Tabela 3** - Causa de morte entre crianças notificadas com microcefalia segundo classificação final quanto a investigação para a infecção pelo ZIKV de acordo com os critérios das Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita, residentes em Pernambuco, de 2015 a 2017. 55
- Tabela 4** - Completitude das variáveis do banco SIM e RESP para os óbitos de crianças com microcefalia de PE, 2015 a 2017. 66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa ABEP
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10a revisão
Cievs/PE	Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde de Pernambuco
DO	Declaração de Óbito
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
ESPII	Emergência de Saúde Pública de importância internacional
GERES	Gerencias Regionais de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
IG	Idade Gestacional
IgM	Imunoglobulina M
MERG	<i>Microcephaly Epidemic Research Group</i>
NV	Nascidos vivos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Perímetro cefálico
PCR	Proteína C Reativa
PE	Pernambuco
PIG	Pequenos para a Idade Gestacional
RESP	Registro de Eventos em Saúde Pública
RN	Recém-nascido
RP	Razão de prevalência
SCZ	Síndrome Congênita relacionada ao Vírus Zika

SE	Semanas Epidemiológicas
SES/PE	Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco
SEVS/PE	Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde de Pernambuco
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
Sinasc	Sistema de Informação de Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STORCH	Sífilis, Citomegalovírus, Rubéola, Toxoplasmose e Herpes
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
Unicef	Fundo das Nações Unidas para a Infância
VOIF	Vigilância do Óbito Infantil e Fetal
ZIKV	Vírus Zika

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
2.1	Microcefalia, Zika vírus e Síndrome Congênita associada à infecção pelo ZIKV .....	18
2.2	Mortalidade na infância .....	23
2.3	Vigilância do óbito Infantil e SCZ .....	26
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	29
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	30
4.1	Objetivo Geral .....	30
4.2	Objetivos Específicos .....	30
<b>5</b>	<b>PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS</b> .....	31
5.1	Local de estudo .....	31
5.2	Desenho de estudo .....	31
5.3	Fonte de dados e período do estudo .....	32
5.4	Definição da população do estudo .....	33
5.4.1	<i>Linkage</i> .....	33
5.4.2	Seleção dos grupos .....	35
5.6	Processamento e análise de dados .....	40
5.7	Considerações éticas .....	40
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCURSÃO</b> .....	41
6.1	Artigo - Microcefalia em Pernambuco: perfil dos casos e das causas de morte .....	41
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	58
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	59
	<b>APÊNDICE A - ANÁLISE DA COMPLETUDE DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO</b> .....	67
	<b>ANEXO A - FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DISPONÍVEL NO RESP</b> .....	69
	<b>ANEXO B - MODELO DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO</b> .....	72
	<b>ANEXO C - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE CASO QUANTO À SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA, SEGUNDO ÀS DIRETRIZES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA SÍNDROME CONGÊNITA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM PERNAMBUCO.</b> .....	73
	<b>ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS</b> .....	74

<b>ANEXO E - CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO .....</b>	<b>78</b>
--	-----------

## 1 INTRODUÇÃO

No final de 2014 e início de 2015 surgiu no Brasil a epidemia do vírus Zika, identificado inicialmente no estado da Bahia e, posteriormente, se disseminando em todo Nordeste e demais regiões do país (BRASIL, 2015 a). Subsequente à epidemia por ZIKV foi identificado um aumento no número de casos de recém-nascidos com microcefalia, o que levou clínicos e neuropediatras a notificarem às autoridades de saúde. A comprovação do aumento do número de casos a partir do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (Sinasc) e de outras evidências levou a suspeita de que a infecção pré-natal pelo ZIKV associava-se a resultados adversos de gravidez e parto, mais notavelmente microcefalia e outras anomalias cerebrais graves (OLIVEIRA WK et al, 2017; RASMUSSEN et al., 2016).

No Brasil, de setembro de 2015 a abril de 2016, foram notificados 1.649 casos, destes, 83,3% (1.373 casos) provenientes da região Nordeste, principalmente das áreas urbanas. Nesta região, estimou-se um pico de incidência de microcefalia de 49,9 casos por 10.000 recém-nascidos (RN) em novembro de 2015, excedendo 24 vezes a média histórica estimada para o Brasil pelo ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (2 casos a cada 10.000 nascidos vivos) (CASTILLA & ORIOLI, 2004; OLIVEIRA WK et al, 2017).

Diante da alteração no padrão de ocorrência de microcefalia nos estados brasileiros, em novembro de 2015, o Ministério da Saúde (MS) declarou situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) (BRASIL, 2015a) perdurando até 11 de maio de 2017. Em fevereiro de 2016, diante da gravidade dos efeitos danosos causados pela infecção pelo ZIKV e a disseminação da doença na América Latina e Caribe, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou ser um “evento extraordinário” constituindo uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (WHO, 2016 a). A emergência durou de fevereiro a novembro de 2016.

O estado de Pernambuco (PE) se destacou por apresentar o maior número de casos notificados de microcefalia. Foram notificados 2.513 casos suspeitos entre julho 2015 e abril 2018, sendo confirmados 451 casos e registrados 159 óbitos. Dentre esses óbitos, 39% (62) foram óbitos fetais, 40,2% (64) neonatais e 20,8% (33) ocorreram no período pós-neonatal, apresentando esse último grupo uma mediana de 6,2 meses de vida (variando de 01 a 26 meses) (PERNAMBUCO, 2018).

De acordo com a Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde de Pernambuco (SEVS/PE) o período de maior incidência do evento aconteceu entre as Semanas Epidemiológicas

(SE) 30/2015 a 12/2016, apresentando maior elevação na SE 46/2015 com 196 nascimentos suspeitos de microcefalia. A partir de então, os casos mantiveram uma tendência de redução, apresentando pequenas flutuações (PERNAMBUCO, 2018).

Na busca de evidências sobre a causalidade deste fenômeno, pesquisas vêm sendo desenvolvidas com colaboração entre instituições nacionais e internacionais. Recentemente, um estudo de caso-controle, realizado em Pernambuco, evidenciou a associação entre a infecção congênita pelo Zika vírus e a ocorrência de microcefalia ao nascimento (ARAÚJO et al., 2018).

Apesar da microcefalia ser o principal marcador da infecção intrauterina pelo ZIKV, filhos nascidos de mães infectadas durante a gestação e que não apresentaram microcefalia ao nascimento podem apresentar achados clínicos, anatômicos e de imagem do Sistema Nervoso Central (SNC) com anomalias semelhantes as encontradas em crianças com microcefalia (VAN DER LINDEN et al, 2016). Tais evidências levaram as autoridades de saúde e pesquisadores a classificar o conjunto das anomalias congênitas descritas como Síndrome Congênita relacionada ao Vírus Zika - SCZ (VAN DER LINDEN et al, 2016; PERNAMBUCO, 2017).

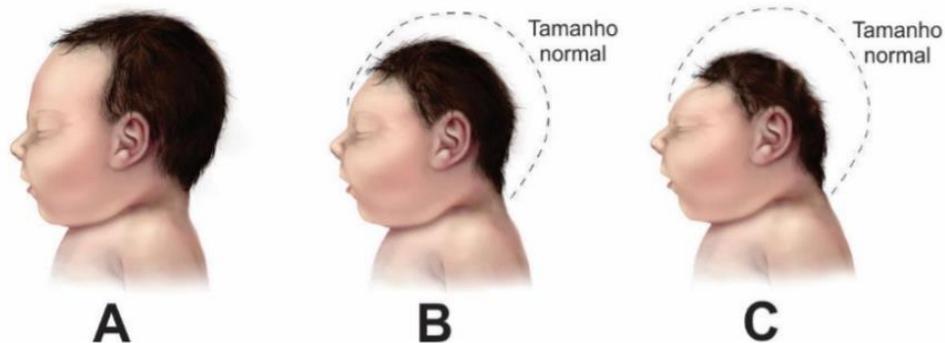
Apesar de haver pesquisas publicadas sobre as repercussões da infecção congênita pelo Zika vírus, ainda é escasso o conhecimento sobre o espectro de danos à saúde, como a frequência de abortos espontâneos e morte fetal, a evolução das crianças nascidas de mães infectadas, com e sem microcefalia, a exemplo da letalidade e sobrevida.

Nessa perspectiva, buscou-se investigar as características e o perfil de causas de óbito de crianças notificadas com microcefalia no estado de Pernambuco, no período de 2015 a 2017.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Microcefalia, Zika vírus e Síndrome Congênita associada à infecção pelo ZIKV

Microcefalia é um sinal clínico, em geral, associado ao desenvolvimento anormal do cérebro e pode ser causada por anomalia genética e infecções congênicas (STORCH) – Sífilis, Citomegalovírus, Rubéola, Toxoplasmose e Herpes (ASHWAL et al., 2009). Segundo a OMS, para ser classificado com microcefalia o recém-nascido deve apresentar um perímetro cefálico (PC) inferior a -2 desvios-padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo. A microcefalia é classificada como microcefalia grave quando o RN apresenta PC igual ou inferior a -3 desvios-padrão, abaixo da média para idade gestacional e sexo (WHO, 1995) (FIGURA 1).



**Figura 1-** Comparativo do perímetro cefálico entre recém-nascidos normal e com microcefalia

Legenda: (A) RN considerado normal, (B) RN com microcefalia, (C) RN com microcefalia grave.

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – EUA (2016), adaptado pela autora (2018).

Zika vírus é um emergente arbovírus do gênero *Flavivirus* (família *Flaviridae*), transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, isolado e identificado pela primeira vez em macacos *Rhesus*, na floresta Zika, em Uganda. Sua identificação em humanos foi em 1951 em alguns países da África subsaariana. Disseminado para o sudeste asiático, ilhas do pacífico e atingiu a América do Sul em 2014, apresentando um padrão de ocorrência típico de regiões tropicais e subtropicais do mundo. A infecção humana pelo ZIKV só atingiu grandes proporções a partir de 2007 com uma epidemia na Micronésia e em 2013 e 2014 na Polinésia

Francesa e Nova Caledônia. Desde então se observa uma expansão da doença para América do Sul e Caribe (DICK et al., 1952; RASMUSSEN et al., 2016; GATHERER; KOHL, 2016).

No Brasil os primeiros relatos sobre essa doença apareceram em abril de 2015, quando virologistas da Universidade Federal da Bahia (UFBA) confirmaram sua circulação naquele estado. Posteriormente, pesquisadores/as de outros Estados, como Rio Grande do Norte, Pernambuco, Alagoas, Maranhão, Pará e Rio de Janeiro, documentaram a circulação do vírus (MARTINES et al., 2016). Todavia, suspeita-se que o ZIKV tenha chegado ao país possivelmente em meados de 2014, alastrando-se por 14 estados até atingir, em março de 2016, todas as 27 Unidades da Federação (BRASIL, 2015 b). Fitogeneticamente o ZIKV possui um único sorotipo e duas linhagens - africana e asiática (GATHERER; KOHL, 2016).

Os mosquitos do gênero *Aedes* identificados como vetores do vírus são: *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes furcifer*, e *Aedes vittatus*. O principal vetor na transmissão do vírus aos humanos é o mosquito *Aedes aegypti* devido a sua capacidade antropofílica, ou seja, por picar frequentemente humanos e prosperar nas proximidades destes. Além da transmissão do ZIKV, o *Aedes aegypti* também é responsável por propagar a Dengue, a Chikungunya e a Febre Amarela (IOOS et al, 2014; WHO, 2016 b; BEZERRA et al, 2017).

Embora o vírus Zika seja disseminado principalmente por mosquitos da espécie *Aedes*, há evidência de outras vias de transferência da doença. A transmissão vertical da mãe para o RN via intrauterina foi demonstrada por Bernard e colaboradores (2014) após a epidemia do vírus na Polinésia Francesa. Outra forma identificada de propagação do vírus foi a via sexual, evidenciada em estudos que documentaram a transmissão do vírus de homens e mulheres assintomáticos para seus parceiros, bem como a presença do vírus no sêmen humano (MUSSO et al., 2015; KHAN et al, 2016; DECKARD et al, 2016; WHO, 2016 c; MANSUY et al, 2016).

Os sintomas da infecção pelo ZIKV são a febre, erupções pele, conjuntivite, mialgia, artralgia, mal-estar e cefaleias. Na maior parte dos casos o quadro clínico apresenta um curso autolimitado com duração de dois a sete dias (IOOS et al, 2014; WHO, 2016 b). Todavia, identificou-se associações com o acometimento do sistema nervoso central provocando a Síndrome de Guillain-Barré (BLAKE et al, 2016) e a presença de malformações relacionadas a infecção congênita (RASMUSSEN et al., 2016; GATHERER; KOHL, 2016).

Um estudo de distribuição temporal das epidemias de ZIKV e microcefalia ao nascimento no Brasil evidenciou que entre 2015 e 2016 ocorreram duas ondas distintas de prováveis infecções pelo Zika vírus, neste período foram notificados 1.673.272 casos, dos

quais 41.473 (2% a 5%) ocorreram em gestantes. Nos anos de maiores registros de casos (2015 e 2016), o ZIKV apresentou a maior concentração no Nordeste, com frequentes *hotspots* no Sudeste que se estendem para o Centro-oeste e para a região de fronteira no Sul do país. Seis meses após a primeira onda da epidemia do ZIKV, foram registrados 1.950 casos de microcefalia ao nascimento, com destaque para a região Nordeste que notificou a maioria dos casos (70,4%) (OLIVEIRA WK et al, 2017).

A hipótese da causalidade entre a infecção pelo Zika vírus e os casos de microcefalia foi reforçada ao serem publicados relatos de casos de mulheres grávidas que foram infectadas durante a epidemia no Nordeste brasileiro, cujos filhos apresentaram microcefalia. Na descrição dos casos, pesquisadores verificaram a presença do ZIKV em amostras de líquido amniótico (CALVET et al, 2016), na placenta, tecido cerebral fetal, hidrocefalia e calcificações distróficas multifocais no córtex e matéria branca subcortical, com deslocamento cortical associado e inflamação focal leve (MLAKAR et al, 2016).

Uma coorte prospectiva de 345 mulheres gestantes, realizada no Rio de Janeiro, durante o período de setembro de 2015 a maio de 2016, identificou que 42% das crianças nascidas de mulheres positivas para o ZIKV, tiveram achados clínicos anormais ou exames de imagem cerebral alterados, ou ambos. Efeitos adversos foram notados independentemente do trimestre durante o qual as gestantes foram infectadas com ZIKV, variando de 6 a 39 semanas de gestação o momento da infecção aguda pelo ZIKV. Na pesquisa também salientaram que a infecção está associada ao aborto espontâneo, morte fetal, restrição do crescimento fetal, volume do líquido amniótico anormal, fluxo cerebral ou umbilical anormal, calcificações ventriculares e outras alterações do SNC (BRASIL et al, 2016).

Estudos recentes apontam que há maiores complicações para o feto quando a exposição ao ZIKV aconteceu até a 20ª semana de gravidez. Para esse grupo de expostos foi verificado maiores proporções de insuficiência da função placentária, de aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal intrauterino e as anomalias cerebrais e microcefalia (HONEIN et al., 2017; REYNOLDS et al, 2017).

Em Pernambuco o grupo de pesquisa *Microcephaly Epidemic Research Group* (MERG) ao realizar estudo de caso-controle com recém-nascidos em oito maternidades públicas do Recife, entre 15 de janeiro e 30 de novembro de 2016, evidenciou que os bebês cujas mães foram infectadas pelo ZIKV durante a gestação apresentaram um risco de 73,1 (95% IC 13,0-∞) vezes maior de desenvolverem microcefalia em comparação aos recém-nascidos cujas mães não foram infectadas. Os autores estimaram uma prevalência de microcefalia ao nascimento de 74 casos (IC 95% 60-90) a cada 10.000 nascimentos para o

estado de Pernambuco durante o período analisado. Ao serem comparados ao grupo controle, os casos apresentaram maior probabilidade de pertencerem ao sexo feminino, serem pequenos para a idade gestacional e prematuros do que o grupo controle (RN sem microcefalia). Quanto à classificação da gravidade da microcefalia, do total de 91 casos recrutados para o estudo,

29% (26) apresentaram microcefalia grave. Esse estudo não encontrou associação entre microcefalia e características demográficas maternas, história familiar de malformações congênitas, exposição ao larvicida Piriproxyfen, medicamentos, vacinas ou outras coinfeções (STORCH, Dengue e Chikungunya), (ARAÚJO et al., 2018).

Um caso-controle realizado no estado da Paraíba-PB analisou casos de microcefalia notificados entre 01 de agosto de 2015 a 01 de fevereiro de 2016. Foi estimada uma chance de microcefalia 21,9 vezes (IC95%: 7,0–109,3) maior entre aqueles com evidência de infecção recente pelo ZIKV do que entre os controles. Os pesquisadores estimaram ainda uma incidência de 2 a 5 casos de microcefalia decorrente de infecção pelo ZIKV a cada 1.000 nascidos vivos na Paraíba, no período estudado (KROW-LUCAL et al, 2018).

Fenotipicamente as principais características encontradas nas crianças nascidas com microcefalia decorrentes da infecção pelo ZIKV, incluem desproporcionalidade craniofacial, protuberância occipital externa proeminente e excesso de pele do couro cabeludo "*cutis girata*" (dobras de pele, causada pelo crescimento contínuo da pele enquanto o cérebro se desenvolve em menor proporção) (SCHULER-FACCINI, 2016; MIRANDA FILHO et al., 2016; KROW-LUCAL, 2018).

As principais anomalias cerebrais documentadas em exames específicos de imagem (USG transfontanela, tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética nuclear) foram: volume reduzido do parênquima cerebral, calcificações corticais e subcorticais, ventriculomegalia, padrão giral simplificado, lissencefalia, hipoplasia de corpo caloso, alterações cerebelares (VAN DER LINDEN et al, 2016; EICKMANN et al, 2016; FRANÇA et al, 2016; SCHULER-FACCINI, 2016; ARAÚJO et al, 2018; PERNAMBUCO, 2017). Tais alterações diferem do padrão observado em casos de microcefalia associados a outros agentes virais, devido a presença de calcificações difusas, puntiformes, predominantes na junção córtico-subcortical (EICKMANN et al, 2016).

França e colaboradores (2016) ao descrever os casos de suspeita de infecção intrauterina pelo ZIKV notificados entre novembro de 2015 e fevereiro de 2016, observaram que um em cada cinco casos classificados (por evidência laboratorial de infecção pelo ZIKV) ou prováveis (neuroimagem com anomalias cerebrais específicas, exames laboratoriais negativos para outras infecções congênitas) para a infecção pelo Zika vírus, apresentavam

valores normais para o perímetro cefálico. Além disso, a pesquisa relatou que um terço das mães, cujos filhos foram analisados, não relatou terem apresentado erupção cutânea durante a gestação. Tais fatos levaram os autores a apontarem a necessidade de reformulação dos critérios de rastreamento para a detecção de recém-nascidos afetados pelo ZIKV (FRANÇA et al, 2016).

Devido às variações de sinais clínicos associados ao vírus Zika em recém-nascidos e crianças, atualmente a presença de microcefalia passou a ser insuficiente para identificar os danos consequentes à infecção pelo vírus, fato que levou ao reconhecimento e caracterização da Síndrome Congênita relacionada à infecção pelo ZIKV. Segundo o documento “Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco”, publicado em setembro de 2017, essa denominação abrange os casos de microcefalia, bem como as crianças expostas à infecção intrauterina pelo vírus com o perímetro cefálico dentro dos parâmetros da normalidade, porém com achados clínicos e de imagem do sistema nervoso central compatível com infecção viral (PERNAMBUCO, 2017).

Pesquisas apontam que além dos danos neurológicos severos, a SZC abrange distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como, alterações no tônus corporal, predominantemente hipertonia e hiperextensibilidade (BOTELHO et al, 2016; FEITOSA et al, 2016; KROW-LUCAL, 2018), alterações oftalmológicas (mais frequentes as alterações do fundo de olho, seguidas de alterações na mácula e/ou nervo óptico) (VENTURA, et al, 2016), alteração osteomioarticular, disfunções na motricidade espontânea e na visão funcional, atraso na maturação e coordenação das funções de sucção, deglutição e respiração (BOTELHO et al, 2016; AVELINO & FERRAZ, 2018). Ainda, tem sido relatado o retardo do crescimento intrauterino, prematuridade, disfunções sistêmicas, déficit auditiva, atrofia e outras malformações além da microcefalia, a exemplo da artrogripose. Sabe-se que as alterações congênitas são etiologicamente complexas e multifatoriais, o desenvolvimento dessas deformações, possivelmente, depende de múltiplos fatores, como a carga viral, características dos infectados, momento da infecção ou presença de outras condições desconhecidas até o momento (PERNAMBUCO, 2017; AVELINO & FERRAZ, 2018).

Há evidência de que na SCZ o surgimento de microcefalia não se restringe ao nascimento. Van Der Liden e colaboradores (2016) constataram que 13 crianças nascidas com PC normal, porém com evidências laboratoriais positivos e exames de imagens condizentes com infecção congênita pelo ZIKV, apresentaram crescimento do perímetro cefálico desacelerado aos 5 meses de idade, e 11 bebês desenvolveram microcefalia após o nascimento.

A medida que surgem novas evidências, constata-se que o vírus Zika deve ser considerado como um potente agente infeccioso para os humanos e um grande desafio para a saúde pública em geral. Diante de tal fato, torna-se necessário aperfeiçoar a vigilância em saúde, intensificar o controle das populações de mosquitos e o desenvolvimento de novos testes diagnósticos e vacinas, além da expansão da cobertura do saneamento básico. Atualmente, as medidas de proteção mais importantes são o controle das populações de mosquitos e a prevenção de picadas de mosquitos em indivíduos vulneráveis, especialmente mulheres gestantes (WHO, 2016 a).

Embora na literatura sejam encontrados diversos estudos sobre a infecção ZIKV ainda são escassos estudos sobre as repercussões da infecção no desenvolvimento dessas crianças em longo prazo, assim como os perfis de morbimortalidade, incluindo risco de morte e tempo de sobrevida.

## **2.2 Mortalidade na infância**

A mortalidade em menores de cinco anos (ou mortalidade na infância) consiste num evento sentinela da qualidade da atenção à saúde materno-infantil, e é um dos melhores indicadores do nível de vida e bem-estar social de uma população, sendo alvo da atenção de organizações internacionais e do governo brasileiro. No mundo, as diferenças encontradas no padrão de ocorrência da mortalidade em crianças resultam de contradições socioeconômicas e ambientais, onde o acesso à água e ao saneamento são fatores cruciais na determinação desses óbitos. Além disso, este quadro pode ser agravado diante das dificuldades de acesso aos serviços de saúde, enfrentadas principalmente por grupos populacionais menos favorecidos (BATISTA & CRUZ, 2015; SANDERS et al, 2017).

A maioria dos óbitos na infância acontece no primeiro ano de vida, tendo principais causas a prematuridade e fatores perinatais (FRANÇA et al, 2017). Estimativas revelam que em 2016 correram 5,6 milhões de óbitos em crianças no mundo, destes 2,6 milhões no primeiro mês de vida. Quadro este, considerado inadmissível pelas organizações mundiais, visto que as mortes resultam de condições consideradas preveníveis, evitadas pela melhoria das condições de vida e da ampliação do acesso aos serviços de saúde (UNICEF, 2017).

Segundo o relatório “*Levels & Trends in Child Mortality Estimation*” do Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) edição 2017, a taxa de mortalidade em menores de 5 anos declinou ao longo dos anos, em 2016 a mesma atingiu 41 (IC95%:39 - 44) mortes por

1.000 nascidos vivos (NV), decrescendo 54,3% quando comparado ao início da década de 90 quando a taxa apresentava 93 (IC95%:92 - 95) mortes a cada mil NV. Apesar da redução dos números, ainda permanecem grandes desigualdades entre os países devido à taxa ser um reflexo do nível de desenvolvimento de cada país/região.

O Brasil também apresentou redução dos óbitos em menores de 5 anos, entre 1990 e 2015 houve uma queda de 67,6% na taxa de mortalidade na infância. O país passou de 191.505 óbitos em 1990, para 51.226 mortes em 2015 sendo 90% ocorridos no primeiro ano de vida (FRANÇA et al, 2017). Nos últimos quatro anos essa tendência vem se modificando, sendo observado uma inversão da tendência passando de 14,3 em 2015 para 14,9 óbitos por 1.000 habitantes em 2016, sendo atribuída às mudanças nas condições de vida, crise política com recessão econômica, redução da rede básica e cobertura vacinal, bem como, à epidemia do ZIKV (NUNES et al, 2018; VELLEDA, 2018; REIS, 2018).

No Brasil a edição 2015/2016 do documento oficial “Saúde Brasil” destaca como as das principais causas de morte infantil no país, os fatores maternos e perinatais seguidos de malformações congênitas e de infecções da criança (51%, 22% e 8%, respectivamente). No que se refere ao perfil da mortalidade por causas segundo o tempo de vida, observa-se, a elevada participação dos fatores maternos e perinatais, tanto no período neonatal precoce quanto no neonatal tardio, respondendo por 70% e 62% dos óbitos em cada um desses períodos, seguido das malformações congênitas, com 19% e 23% dos óbitos respectivamente (BRASIL, 2017).

No geral, o perfil das crianças menores de um ano que vieram a óbito é caracterizado por baixo peso ao nascer (< 2.500g), prematuridade, gravidade e evolução do Apgar do 1º e 5º minutos de vida ( $\leq 7$ ), multiparidade, malformação congênita, afecções e infecções perinatais na atenção ao parto e à criança no primeiro ano de vida (LANSKY et al, 2014; SARDINHA, 2014; SANDERS et al, 2017; MOREIRA et al., 2017).

De acordo com a literatura, a compreensão dos fatores de risco do óbito na infância perpassa por determinantes ordenados em dimensões que refletem uma cadeia causal complexa e com participação de vários fatores. Em nível mais distal encontram-se os fatores socioeconômicos que interferem com o nível intermediário, ambiente, atenção à saúde e pré-natal, que por sua vez interagem fatores em nível proximal, responsáveis pelo óbito (MURAKAMI et al., 2011; SANDERS et al., 2017; BRASIL, 2017).

Em relação às características socioeconômicas e distribuição territorial do óbito infantil, estudos apontam a existência de acúmulo desigual de exposições a fatores de risco e de privação a mecanismos de proteção à população tanto das diferentes regiões dos países,

quanto mesmo dentro uma mesma região ou cidade. Dentre estas características destacam-se como fatores contributivos ao risco de morte no primeiro ano de vida, a escolaridade materna, aspectos raciais, residir em periferias das cidades, em áreas de baixo desenvolvimento econômico, e em áreas com deficiência no acesso e atenção à saúde e serviços básicos. Tais características repercutem nas condições de saúde e vida da população, contribuindo assim para a perpetuação de iniquidades na sobrevivência infantil (SIMÕES, 2002; PAIM, 2003; MURAKAMI et al., 2011; GONÇALVES et al, 2011).

Leal e colaboradores (2017) em sua análise de 75 municípios com até 200 mil habitantes, localizados nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste do Brasil, observaram uma associação positiva entre o óbito infantil e fatores maternos como escolaridade inferior ao ensino médio completo, hábito de fumar, pertencentes a famílias que trabalham na agricultura e de menor renda.

Os recentes estudos sobre o Zika vírus evidenciaram que a maioria das mães dos RN nascidos com microcefalia viviam na pobreza (ARAÚJO et al, 2018), sendo classificadas nos escores inferiores da classificação econômica proposta pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Outro estudo demonstrou haver uma forte associação entre maior prevalência de microcefalia e más condições de vida. Neste, os autores observaram que o estrato mais alto de condições de vida apresentou a menor taxa de prevalência de microcefalia, com três casos em 2487 nascimentos, enquanto que nos extratos de piores condições de vida foram identificados 139 casos em 20.691 nascimentos, sendo a razão de prevalência (RP) 5,6 (IC95%: 1,8 a 17,5) (SOUZA et al, 2018).

Dentre os fatores relacionados à assistência pré-natal na determinação do óbito de crianças destaca-se o número de consultas de pré-natal inferior a três e entre quatro e seis; antecedente obstétrico de perdas fetais ou infantis, gestação gemelar/múltipla, ausência de vinculação à maternidade durante o pré-natal, gestação de risco, internamento durante a gestação, peregrinação ou parto em domicílio e assistência inadequada durante o trabalho de parto (CARVALHO et al., 2007; SANDERS et al, 2017; LEAL et al., 2017).

Quanto ao nível proximal, o baixo peso ao nascer foi um fator mais importante, seguido da prematuridade (SANDERS et al, 2017).

Apesar de todos os incentivos e iniciativas para redução da mortalidade infantil e materna, grande parcela dos óbitos ainda está relacionada a causas reduzíveis por adequada atenção à mulher na gestação e parto e ao recém-nascido, muitos decorrentes de afecções perinatais. Nesse sentido, as ações de saúde voltadas à gestante, ao pré-natal e aos recém-nascidos devem ainda ser melhoradas (MURAKAMI et al., 2011; NETTO et al., 2017).

Algumas causas de morte em específico são consideradas eventos sentinelas e merecem mais atenção. Sua ocorrência demonstra a não efetividade da assistência à saúde da gestante e da criança, em virtude da evitabilidade por ações de saúde eficazes, e obriga, portanto, a investigação retrospectiva dos casos, a exemplo de grande parte das infecções que durante a gravidez, ocorrem de forma mais grave em consequência do processo natural de imunossupressão materna, que aumenta a susceptibilidade fetal para infecções congênitas (AZEVEDO et al, 2017; FEITOZA et al, 2017).

Dentre as infecções que podem provocar o óbito fetal e infantil destacam-se as infecções causadas por Zika vírus (ZIKV) e Storchs (agentes infecciosos que causam infecção congênita, principalmente sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus e vírus herpes simplex), provocando anomalias congênitas que podem resultar em danos ao sistema nervoso central, apesar de serem relativamente raras, contribuem para o aumento da natimortidade e mortalidade infantil (NUNES et al, 2016).

Diante do contexto da epidemia de microcefalia, a atuação da vigilância em saúde se mostra uma importante ferramenta para a notificação, investigação e monitoramento dos casos conforme recomendações do Ministério da Saúde.

### **2.3 Vigilância do óbito Infantil e SCZ**

As informações sobre os óbitos registradas por profissionais médicos na Declaração de Óbito (DO) alimenta o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), parte das estatísticas vitais. O SIM subsidia as diversas esferas de gestão na saúde pública, análise de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área (RODRIGUES et al., 2014). Apesar da existência de um sistema para o registro específico de óbitos, a identificação das causas de morte fetal e infantil ainda é problemática, em razão do não preenchimento e da imprecisão das informações prestadas na DO (VIEIRA, 2017).

Em 2004, na tentativa de melhor monitoramento e entendimento dos fatores que ocasionaram o óbito infantil e fetal, o Ministério da Saúde do Brasil lançou o primeiro Manual dos Comitês de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal com instruções para sua implantação. No ano de 2009 o manual foi reestruturado para reforçar a vigilância do óbito - expandindo a compreensão do caso investigado, analisando o percurso assistencial da gestação ao óbito e proporcionando recomendações na perspectiva de evitabilidade desses óbitos. Em 2010 foi publicada a portaria ministerial nº 72 de 11 de janeiro de 2010 que estabeleceu a vigilância e investigação de mortes infantis e fetais como obrigatórios no

Sistema Único de Saúde. Essa portaria considera ainda que a identificação dos principais fatores de risco associados à mortalidade infantil poderá subsidiar estratégias de prevenção de novos casos (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010; CAETANO et al., 2013; LAWN et al., 2016).

A Vigilância do Óbito Infantil e Fetal (VOIF) permite reconhecer falhas na atenção materno-infantil que contribuem para a ocorrência desses óbitos, o aprimoramento das estatísticas vitais com melhor definição das causas básicas e associadas. O conhecimento do perfil de causas do óbito infantil subsidia a tomada de decisão pelos gestores e a adoção de medidas voltadas à prevenção de novos óbitos (FRIAS et al., 2013; OLIVEIRA CM et al., 2017<sup>a</sup>; 2017<sup>b</sup>; 2016). Um bom exemplo da atuação da VOIF em Pernambuco é trazido na pesquisa de Oliveira CM (2017<sup>a</sup>), que constatou cobertura de 97,7% para a investigação dos óbitos infantis, no Recife, em 2015.

A notificação da microcefalia se dá através do preenchimento do formulário eletrônico do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), criado em 2016 pelo Ministério da Saúde do Brasil com a finalidade de registrar, conhecer, e comparar o perfil dos casos suspeitos de Síndrome da Zika Congênita em todos os estados brasileiros. Tais dados são de domínio público e disponibilizado para a população através de boletins/ informes epidemiológicos ou através de solicitação ao órgão de saúde responsável (PERNAMBUCO, 2017).

No estado de Pernambuco todos os casos suspeitos de SCZ, que atendam os critérios definidos pelas Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco, são notificados imediatamente via plataforma Cievs que encaminha para o formulário do RESP.

A presença de microcefalia é o principal fator notificante, porém ainda podem ser incluídos para a notificação e investigação casos que apresente um ou mais dos seguintes critérios: outras malformações congênitas com histórico de suspeita de infecção intrauterina pelo ZIKV; mães positivas ou reagentes ao exame laboratorial para o ZIKV; duas ou mais alterações neurossensoriais, visuais ou auditivas, alteração no exame de imagem compatível com o padrão de alterações da SCZ e alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor com histórico de infecção pelo ZIKV durante a gestação (PERNAMBUCO, 2017).

De acordo com as Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco, todo óbito de RN/criança notificadas com suspeita de SCZ são registrados no RESP e objeto de investigação e discussão, em fórum específico para a confirmação quanto à SCZ (PERNAMBUCO, 2017).

Diante deste contexto a vigilância em saúde é de extrema importância para o conhecimento do perfil dos casos e monitoramento da doença, tendo a VOIF uma ferramenta crucial para compreensão de seus determinantes, sobretudo das mortes por causas evitáveis, assim como orienta a adoção de medidas para a prevenção destas mortes pelos serviços de saúde.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A epidemia de microcefalia no Brasil, em especial em Pernambuco, trouxe grandes desafios para a saúde pública. As evidências confirmam o vírus Zika no protagonismo da mudança do padrão de ocorrência da microcefalia, tendo sido a epidemia considerada emergência de saúde pública de importância nacional e internacional. Mesmo assim, ainda é escasso o conhecimento sobre o espectro de danos à saúde decorrentes da infecção pelo ZIKV na gravidez, a frequência de abortos e morte fetal, bem como a evolução das crianças nascidas de mães infectadas, a exemplo da sobrevivência, mortalidade e letalidade. A gravidade dos quadros clínicos e lesões do SNC descritas apontam para a necessidade de estudos que investiguem o curso e prognóstico dessa doença, bem como os efeitos da epidemia de microcefalia sobre a mortalidade de recém-nascidos. Neste contexto é de extrema importância o desenvolvimento desse trabalho por se tratar de um evento recente, pouco conhecido e com grande impacto social.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Analisar as características e o perfil de causas de óbito das crianças notificadas com microcefalia no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2017.

### **4.2 Objetivos Específicos**

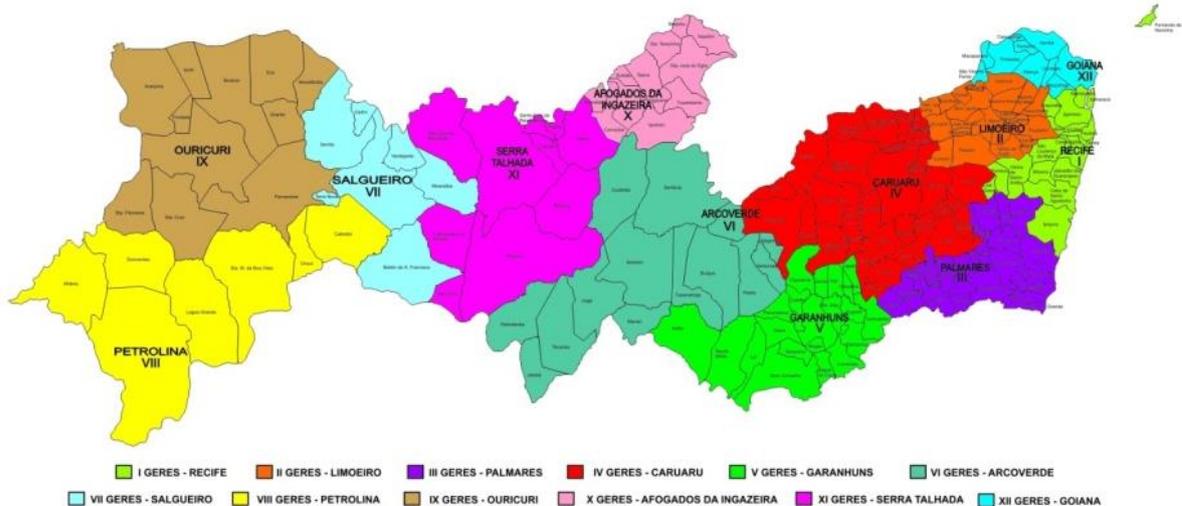
- Descrever as características sociodemográficas dos casos notificados de crianças com microcefalia que evoluíram para óbito (registradas no SIM), comparando com o perfil das demais crianças notificadas com microcefalia (registradas no RESP) no período de 2015 a 2017;
- Descrever as características sociodemográficas das crianças que nasceram e morreram no período de 2015 a 2017 em Pernambuco, e compará-las com as características das crianças com microcefalia que evoluíram para o óbito no mesmo período em Pernambuco;
- Estimar a taxa letalidade para as crianças notificadas com microcefalia, e para os casos confirmados como resultantes da infecção pelo vírus Zika mediante os critérios das Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco, para o período de 2015 a 2017;
- Analisar as causas de morte das crianças notificadas com microcefalia, segundo a classificação final dos casos: confirmados, em investigação e descartados, considerando os critérios das Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco.

## 5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

### 5.1 Local de estudo

A presente pesquisa teve como área de abrangência o estado de Pernambuco, situado no Nordeste do Brasil, com área territorial de 98.148,323 km<sup>2</sup>, distribuídos em 185 municípios, que por sua vez compõem as 12 Gerencias Regionais de Saúde (GERES), unidade político administrativa no setor de saúde. Em 2016, a população de Pernambuco foi estimada em 9.410.336 habitantes, sendo o sétimo Estado mais populoso do país correspondendo a, aproximadamente, 4,6% da população brasileira. De acordo com o censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) a densidade demográfica estadual é de 89,5 hab./km<sup>2</sup> e cerca de 80,2% dos habitantes residem em zonas urbanas.

Figura 2- Distribuição das Regionais de Saúde em Pernambuco



Fonte: SES/PE

### 5.2 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo transversal no qual foram relacionados, pelo método de *linkage* probabilístico, duas bases de dados disponibilizadas pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco: a primeira, de notificação dos casos de microcefalia do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP), e a segunda, do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) para óbitos de menores de 5 anos. Por meio do *linkage* foram identificados os casos RN/crianças com microcefalia que evoluíram para o óbito.

### 5.3 Fonte de dados e período do estudo

A presente pesquisa foi composta por informações originadas do RESP e do SIM, de mães residentes em Pernambuco, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

A base de dados RESP utilizada na presente pesquisa apresentou 2.485 registros de notificados com suspeita da SCZ em Pernambuco para os anos de 2015 a 2017, atualizado para Abril de 2018. Neste trabalho foram incluídos os casos de nascidos vivos identificados como microcefalia ou microcefalia severa, por meio da variável “Definição de microcefalia” no banco RESP.

No estudo caso-controle realizado no Recife, pelo Grupo de pesquisa MERG,<sup>1</sup> foram identificados 82 nascidos vivos e 9 natimortos com microcefalia de mães residentes de Pernambuco, no período entre 15 de janeiro e 30 de novembro de 2016 (ARAÚJO, 2018). Vinte e oito casos de microcefalia identificados no estudo de caso controle do MERG e não notificados foram incorporados ao banco do RESP previamente ao *Linkage*. Estes casos foram identificados por checagem manual; com esse acréscimo o banco passou a ser composto por 2.450 registros e denominado “banco RESP expandido”.

O banco de dados do SIM (atualizado para 03 de abril de 2018) apresentava 8.404 registros de óbitos de crianças menores de 5 anos, residentes no estado de Pernambuco, entre 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017. O SIM tem como instrumento de coleta a Declaração de Óbito – Anexo B. Para o Estado de Pernambuco o sistema apresenta informações consideradas de boa qualidade e utilizado como fonte para o cálculo direto da mortalidade infantil (RODRIGUES *et al.*, 2014).

Após a técnica de *linkage* utilizou-se o banco resultante da intercepção dos bancos de casos de microcefalia (RESP expandido) e o SIM, o qual contém informações sobre os casos e os óbitos das crianças com microcefalia em Pernambuco para o período de 2015 a 2017.

---

<sup>1</sup> O MERG é uma equipe de pesquisadores de diversas instituições de ensino e pesquisa que investigam os casos de microcefalia e outras manifestações da SCZ em Pernambuco.

## 5.4 Definição da população do estudo

A população de estudo consistiu nos 72 casos de crianças com microcefalia que evoluíram para óbito, no período de 2015 a 2017 em Pernambuco.

Para a seleção da população do estudo admitiu-se como critérios de inclusão: ser filho nascido vivo de mãe residente no estado de Pernambuco no período do estudado (01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017); ter sido registrado no SIM como óbito ocorrido dentro do período do estudo; ter registro nos dois bancos de dados do estudo (SIM e RESP expandido); e ter microcefalia ou microcefalia severa registrada na variável “definição de microcefalia” no RESP expandido e/ou estar registrado com a CID10 Q02- Microcefalia em alguma causa de morte (básica, intermediárias ou associadas) no SIM.

### 5.4.1 *Linkage*

O *linkage* consiste em uma técnica de cruzamento de bancos de dados independentes, mas que possuem variáveis em comum. A técnica permite identificar registros do mesmo indivíduo em diferentes bancos de dados. Tal intercepção possibilita a criação de um banco único, contendo variáveis dos dois bancos (CAMARGO et al, 2000; MACHADO , 2004). Há duas estratégias para proceder ao *linkage* entre bases de dados: o método determinístico e o método probabilístico. O determinístico requer a existência de um identificador único; o probabilístico se baseia na estimativa de probabilidade de um par de registros corresponder a uma mesma pessoa. Dada a inexistência de identificador único, no presente estudo aplicou-se o método probabilístico utilizando rotinas automatizadas por meio do programa ReLinkIII.

Na presente pesquisa o *linkage* das bases de dados teve como finalidade a identificação dos casos de RN e crianças com microcefalia que evoluíram para o óbito, que haviam sido registradas nos dois bancos de dados (banco expandido e SIM). O banco RESP expandido continha 2.450 registros de nascidos vivos, enquanto que, ao aplicar ao banco do SIM o critério de ter nascido e morrido entre o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017 restaram 5.393 registros de óbitos de crianças de mães residentes em Pernambuco.

Na aplicação do método probabilístico utilizou-se a estratégia de múltiplos passos, associada a uma revisão manual dos pares duvidosos, para permitir classificá-los como pares verdadeiros ou não. As rotinas automáticas utilizadas foram: padronização, relacionamento e

combinação dos arquivos. Para identificar os registros comuns aos dois bancos de dados, foram escolhidas as variáveis nome da mãe, sexo da criança e data de nascimento da criança.

A primeira rotina teve como finalidade a padronização das informações quanto à grafia das variáveis selecionadas para posterior utilização das rotinas de relacionamento (bloqueio/pareamento), a fim de minimizar o efeito de erros ou diferenças de grafia nos dois sistemas sob pareamento. Inicialmente, os campos foram formatados para ficarem idênticos nos dois arquivos (formato de data, caixa alta e compatibilização na codificação de resposta para variáveis comuns aos dois bancos). Posteriormente, foi realizada a subdivisão do nome da mãe em dois campos distintos denominados “PBLOCO” (primeiro nome) e “UBLOCO” (último nome), tais campos funcionaram como logaritmo *soundex* para a codificação do primeiro e último nome das mães e foram utilizados como chave de bloqueio na etapa de relacionamento. Não foram identificadas duplicidade de registros nos bancos de dados.

A segunda rotina consistiu no relacionamento entre os arquivos padronizados dos casos de microcefalia e do SIM. Esta etapa envolveu dois processos básicos: a bloqueio e o pareamento de registros. A bloqueio tem a finalidade de aperfeiçoar a comparação entre os registros. Nesta etapa, a partir das variáveis (PBLOCO) e (UBLOCO) foram formulados dois blocos lógicos de registros. O pareamento de registros foi baseado na construção de escores para os diferentes pares possíveis obtidos a partir da estratégia de bloqueio escolhida. Por apresentar o menor número de registros utilizou-se como arquivo de comparação o banco RESP expandido e como arquivo de referência o banco de dados do SIM.

O processo de relacionamento iniciou-se pela chave de bloqueio mais específica passando para as mais sensíveis nos passos subsequentes. Para fazer a combinação entre os bancos utilizou-se o nome da mãe e a data de nascimento da criança. Cada chave de bloqueio representou uma estratégia de pareamento de registro que foi baseada na construção de escores para diferentes pares possíveis. Para construção dos escores, estimou-se a probabilidade de identificar um par como verdadeiro quando ele fosse realmente verdadeiro e a probabilidade de identificar um par como verdadeiro quando ele fosse falso. Nesta pesquisa obteve-se que a probabilidade de acerto com o nome da mãe foi 74%, com erro 0,0046% e limiar igual a 85%. Para a data de nascimento a probabilidade de acerto foi 98%, com erro de 2,356% e limiar igual a 65%.

Houve avaliação manual dos casos listados como dúvida, que apresentaram score entre 10 e 19. Os casos com score abaixo de 10 já foram considerados pelo programa como não par e os com score acima de 19 como par. As variáveis utilizadas para critério de decisão na inspeção manual dos pares duvidosos foram: município de residência da mãe, idade da mãe e,

quando disponível no banco de dados da notificação, a data do óbito e número da declaração de óbito da criança. Foram considerados como pares verdadeiros quando houve coincidência de todas as variáveis consideradas. Nessa etapa, foram identificados 34 novos pares verdadeiros.

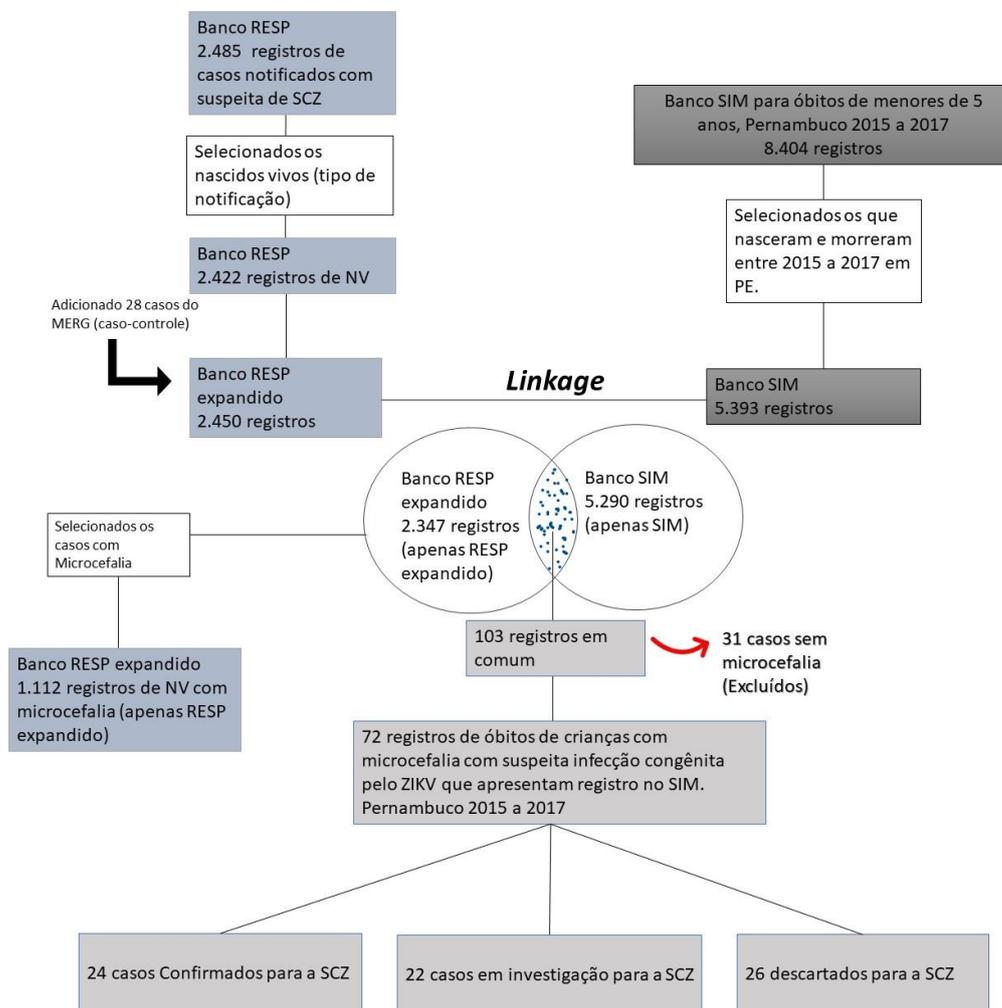
Na rotina de combinação dos arquivos os pares verdadeiros identificados constituíram um único arquivo com as variáveis de interesse para o estudo, composto por 103 registros comuns aos dois bancos, casos de óbitos de suspeitos da SZC, inclusos aqueles sem microcefalia. Após ser aplicado o critério de seleção do estudo referente ao requerimento da presença de microcefalia, restaram 72 casos de óbito, ocorridos entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2017, de RN de mães residentes em Pernambuco.

#### **5.4.2 Seleção dos grupos**

Os 72 óbitos foram classificados em três categorias considerando os seguintes critérios:

1. **Casos confirmados:** esta categoria inclui os casos que na variável “Classificação final” originada do banco RESP expandido, foram confirmados como microcefalia relacionada à infecção pelo ZIKV mediante os critérios das Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco, baseados em confirmação laboratorial e/ou exame de imagem com resultado compatível com padrão de alterações cerebrais sugestivo de infecção pelo ZIKV, ou critérios clínicos (ANEXO C). E dois casos com evolução para o óbito no estudo caso-controle do MERG, ao qual foram confirmados por exame laboratorial para o ZIKV.
2. **Casos em investigação:** inclui os casos cuja variável “Classificação final” originada do banco RESP, encontrava-se registrada como “em investigação” para a SCZ mediante os critérios das Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco (ANEXO C);
3. **Casos descartados:** inclui os casos cuja variável “Classificação final” do banco RESP, estava preenchida como “descartado” para a investigação quanto SCZ mediante os critérios das Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome

Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco (ANEXO C). De acordo com as Diretrizes, os óbitos são classificados como descartados no RESP, quando na presença de resultado negativo para ZIKV, em amostra de mães durante a gestação ou até 48 horas após o parto ou em amostras do RN/criança ou por achados encontrados nos exames de imagem da criança. A figura 3 apresenta o fluxograma da seleção da população de estudo.



**Figura 3.** Fluxograma do processo de seleção da população de estudo. Recife, 2018.

### 5.5. Definição das variáveis estudadas e do indicador de letalidade

As variáveis estudadas estão descritas no quadro 1. O Apêndice A apresenta a análise de completude das variáveis a qual considerou a proporção de campos ignorados e não informados em relação ao total de indivíduos que compunham o banco de dado. Para cada variável foi calculado o percentual de completude proposto por Mello Jorge et al. (1996), que apresentaram os seguintes parâmetros: excelente (variável cujo total de ignorado/branco não ultrapasse 10%); bom (entre 10 e 29,9% de ignorado/branco); e mau (igual ou superior a 30% de ignorado/branco).

**Quadro 1.** Definição, categorização e fonte de informação das variáveis do estudo.

Variável	Descrição	Categorização	Fonte
Sexo	Sexo biológico da criança	1. Masculino; 2. Feminino; 9. Ignorado	RESP Expandido
Raça/cor	Informadas por parentes ou pessoas próximas da criança.	1. Branca; 2. Preta; 3. Amarela; 4. Parda; 5. Indígena; 9. ignorado.	SIM
Peso ao nascer (g)	Primeira medida de peso do recém-nascido obtida após o nascimento.	1. Baixo peso (menos de 2.500g); 2. Adequado peso (2.500g e mais); 9. Ignorado	RESP Expandido
Idade Gestacional-IG (semanas)	Duração da gestação, medida a partir do primeiro dia do último período menstrual normal.	Variável quantitativa discreta mensurada em semanas de gestação.	RESP Expandido
Classificação quanto a idade gestacional	Classificação quanto ao tempo provável de gestação até o nascimento;	1. Pré-termo: crianças nascidas antes de 37 semanas; 2. Termo: Crianças nascidas entre 37 e 41 semanas; 3. Pós-termo: crianças nascidas com 42 e mais semanas; e 9. Ignorado.	RESP Expandido
Perímetro Cefálico-PC (cm)	Diâmetro da calota craniana	Variável quantitativa contínua	RESP Expandido
Definição de microcefalia	Tipo de microcefalia notificada no RESP ou MERG	1. Microcefalia; 2. Microcefalia Severa; 3. Não atendem as definições; 9. Ignorado.	RESP Expandido
Escolaridade materna	Anos de estudo materno até o momento da notificação e/ou óbito.	1. Nenhum; 2. de 1 a 3 anos; 3. de 4 a 7 anos; 4. de 8 a 11 anos; 5. 12 anos e mais; e 9. Ignorado.	SIM
Idade materna	Idade materna no momento do óbito da criança.	1. 10 a 14 anos; 2. 15 a 19 anos; 3. 20 a 29 anos; 4. 30 a 39 anos;	SIM

		5. 40 e mais; e 9. ignorado.	
Duração da gestação em semanas	Período desde a concepção até o término da gestação.	1. Menos 22 semanas; 2. 22 a 27 semanas; 3. 28 a 31 semanas; 4. 32 a 36 semanas; 5. 37 a 41 semanas; 6. 42 e + semanas; e 9. Ignorado	RESP Expandido
Tipo de gravidez	Quantidade de fetos na gestação atual	1. Única; 2. Dupla; 3. Tripla e mais; e 9. Ignorada.	SIM
Tipo de parto	Via de expulsão do feto, e dos seus anexos, do organismo materno.	1. vaginal; 2. cesáreo; e 9. ignorado	SIM
Resultados de exames para Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Herpes, ZIKV, Dengue e Chikungunya.	Comprovação médica de infecção ou contato com o agente etiológico de patologias. Feita através de exame de sorologia IgM e RT PCR para os respectivos agentes infecciosos.	1. Positivo/ Reagente; 2. Negativo/ Não reagente; 3. Inconclusivo; 4. Não realizou; 9. Ignorado.	RESP Expandido
Classificação final	Classificação quanto à investigação do caso de microcefalia ter sido decorrente de SCZ.	1. Confirmado; 2. Descartado; 3. Em investigação; 4. inconclusivo; 9. Ignorado.	RESP Expandido
Critérios de classificação	Critérios de decisão utilizados pela SES para classificar o caso notificado e finalizar tal investigação.	1. Clínico-epidemiológico; imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 2. Imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 3. Laboratorial (dengue); imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 4. Laboratorial (STORCH); imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 5. Laboratorial (zika); 6. Laboratorial (zika); imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 7. Laboratorial (zika); laboratorial (STORCH); imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 9. Ignorado.	RESP Expandido
Faixa etária no óbito	Categoria etária ao qual a criança pertencia no momento do óbito.	1. Primeiras 24 horas; 2. Neonatal precoce (0 a 6 dias); 3. Neonatal tardio (7 a 27 dias); 4. Pós-neonatal (28 a 364 dias); 5. Menor de 1 ano; 6. Menor de 5 anos.	SIM
Local de ocorrência do óbito	Local de ocorrência do óbito.	1. Hospital; 2. Outro estabelecimento de saúde; 3. Domicílio; 4. via pública; 5. Outros; e 9. Ignorado.	SIM
Município de residência	Município o qual a mãe da criança residia habitualmente	185 municípios do estado de Pernambuco.	SIM
Causa básica	Doença ou afecção que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram	1. Fatores maternos e perinatais a) Prematuridade b) Fatores maternos	SIM

	diretamente à morte, conforme Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª revisão (CID-10)*. Conforme registro definitivo na D.O.	c) Infecções perinatais d) Asfixia/hipóxia e) Transtornos CV originados no período perinatal; 2. Malformações congênitas; 3. Infecções da criança; 4. Causas externas na criança; 5. Síndrome da morte súbita na infância; 6. Desnutrição e anemias nutricionais; 7. Asma; 8. Doenças imunizáveis; 9. Causas mal definidas ou inespecíficas 10. Demais causas	
Causa de morte imediata ou terminal- Linha A	Doença ou estado mórbido que levou diretamente à morte, conforme CID-10*. Conforme registro definitivo na D.O.	Conforme CID-10	SIM
Causa de intermediárias (antecedentes) - Linha B, C e D	Estado mórbidos, se existirem, que produziram a causa imediata, sendo o último a causa básica de morte, conforme CID-10*. Conforme registro definitivo na D.O.	Conforme CID-10	SIM
Causa associada (Parte II)	Outras causas que contribuíram para a morte, mas que não estejam relacionadas com a cadeia de eventos registrada na Parte I, conforme CID-10*. Conforme registro definitivo na D.O.	Conforme CID-10	SIM

Na classificação da causa de morte do RN/criança foram consideradas todas as causas registradas na Declaração de Óbito (causa básica, terminal, intermediárias e associadas). O perfil de causas de óbito foi descrito e comparado segundo a classificação dos casos pelo CIEVS, no RESP, quanto à infecção pelo ZIKV, como confirmados, em investigação e descartados.

Para descrever o perfil sociodemográfico das crianças que foram a óbito foram utilizadas como covariáveis: idade materna; escolaridade da mãe (anos completos de estudo); faixa etária de ocorrência do óbito; raça/cor da criança; sexo; peso ao nascer (em gramas); tipo de parto; duração da gestação (em semanas) e tipo de gravidez.

A letalidade da microcefalia foi estimada através da taxa de letalidade, a qual expressa a proporção de óbitos entre o total de casos da doença ou agravo. A taxa de letalidade representa o risco das crianças com microcefalia morrerem por fatores relacionados direta ou indiretamente ao agravo, foi calculada para os casos confirmados, estimando a letalidade

atribuída à infecção pelo ZIKV. Calculou-se, também, para o conjunto dos óbitos por microcefalia. O cálculo da letalidade obedeceu às seguintes equações:

- Letalidade da microcefalia:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de } \acute{\text{o}}\text{bitos de crian\c{c}as com microcefalia em Pernambuco entre os anos de 2015 a 2017}}{\text{N}^\circ \text{ de casos notificados de microcefalia em Pernambuco entre os anos de 2015 a 2017}} \times 100$$

- Letalidade atribuída ao ZIKV

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de } \acute{\text{o}}\text{bitos de crian\c{c}as com microcefalia atribuídas ao ZIKV em Pernambuco entre os anos de 2015 a 2017}}{\text{N}^\circ \text{ de casos notificados e confirmados de microcefalia pelo ZIKV em Pernambuco entre os anos de 2015 a 2017}} \times 100$$

## 5.6 Processamento e análise de dados

Para gerenciamento dos bancos de dados utilizou-se planilhas eletrônicas do Excel®, já para mensurar medidas de frequências e demais análises dos dados fez-se uso do programa de análise estatística IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 for Windows.

A análise das características maternas e das crianças e da construção do perfil de causa de morte foi realizada por meio de frequência absoluta e percentual. A comparação entre grupos se fez através da aplicação do *Qui-quadrado* ( $X^2$ ), admitindo-se o valor de  $p < 0,05$ .

## 5.7 Considerações éticas

O estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, localizado na Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50.670-901, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br. Número do parecer: 2.824.570, CAAE: 91497918.1.0000.5208 (ANEXO D), conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O uso dos bancos de dados dos Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM) e do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) tiveram a autorização da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco por meio de carta de anuência (ANEXO E).

## 6 RESULTADOS E DISCURSÃO

Essa seção será composta pela apresentação do artigo científico a ser submetido para publicação.

### 6.1 Artigo - Microcefalia em Pernambuco: perfil dos casos e das causas de morte <sup>2</sup>

#### Introdução

Microcefalia é um sinal clínico em geral associada ao desenvolvimento anormal do cérebro e pode ser causada por anomalia genética e infecção congênitas – Sífilis, Citomegalovírus, Rubéola, Toxoplasmose e Herpes (STORCH). É definida como perímetro cefálico no mínimo dois desvios padrão abaixo da média para sexo e idade gestacional de acordo com padrão de normalidade<sup>1</sup>.

A microcefalia se tornou um problema de saúde pública no Brasil a partir de 2015 quando identificado um excesso de casos em recém-nascidos, precedido pela epidemia do Zika Vírus (ZIKV), recém epidêmico no Brasil<sup>2,3</sup>.

De setembro de 2015 a abril de 2016 no Brasil foram notificados 1649 casos, destes, 83,3% provenientes do nordeste brasileiro, principalmente das áreas urbanas. Nesta região, estimou-se a incidência de microcefalia em 49,9 casos por 10.000 recém-nascidos (RN) em novembro de 2015, excedendo 24 vezes a média estimada para o Brasil (2 casos por 10.000 nascidos vivos), estimativas para as cinco décadas anteriores<sup>3</sup>.

Em novembro de 2015 o Ministério da Saúde (MS) declarou situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN)<sup>2</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em fevereiro de 2016, em razão da disseminação da doença na América Latina e Caribe, declarou Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (ESPII) <sup>4</sup> ao qual durou de fevereiro a novembro de 2016.

---

<sup>2</sup> Artigo a ser submetido à Revista de Saúde Pública, ainda sujeito à revisão. Apresentado de acordo com as normas de publicação da revista (Disponível em: <http://www.rsp.fsp.usp.br/instrucoes-aos-autores/#preparo-do-manuscrito>).

O estado de Pernambuco (PE) se destacou por apresentar o maior número de casos notificados de microcefalia. Foram notificados 2.513 casos suspeitos entre o período de julho 2015 a abril 2018, sendo confirmados 451 casos e registrados 159 óbitos. Dentre esses óbitos, 39% foram óbitos fetais (62), 40,2% neonatais (64), e 20,8% ocorreram no período pós-neonatal, apresentando esse último grupo uma mediana de 6,2 meses de vida (variando de 01 a 26 meses)<sup>5</sup>.

De acordo com a Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde de Pernambuco (SEVS/ PE) o período de maior incidência de microcefalia aconteceu entre as Semanas Epidemiológicas (SE) 30/2015 a 12/2016, apresentando maior elevação na SE 46/2015 com 196 casos suspeitos. A partir de então, os casos mantiveram uma tendência de redução, apresentando pequenas flutuações<sup>5</sup>.

Na busca de evidências sobre a causalidade deste fenômeno, pesquisas vem sendo desenvolvidas com colaboração de entidades nacionais e internacionais. Recentemente um estudo de caso-controle, realizado em Pernambuco, evidenciou a associação entre a infecção congênita pelo Zika vírus e a ocorrência de microcefalia ao nascimento<sup>6</sup>.

Apesar da microcefalia ser o principal sinal da infecção intrauterina pelo ZIKV, filhos nascidos de mães infectadas na gestação e que não apresentaram microcefalia ao nascimento podem apresentar achados clínicos, anatômicos e de imagem do Sistema Nervoso Central (SNC) semelhantes ao padrão de anomalias encontrado nas crianças com microcefalia<sup>7</sup>. Tais evidências levaram as autoridades de saúde e pesquisadores a classificar este padrão de anomalias congênicas como Síndrome da Zika Congênita – SCZ <sup>7,8</sup>.

A SCZ abrange uma diversidade de sinais e sintomas - prematuridade, anomalias do sistema nervoso central, disfunções sistêmicas e atrofias<sup>9</sup>. Os principais achados em exames de neuroimagem foram: calcificações, alterações ventriculares, paquigiria, lisencefalia, hipoplasia de corpocaloso, alterações cerebelares<sup>6-9</sup>. Pesquisas apontam que além dos danos neurológicos severos, crianças com SCZ também apresentam distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como, alterações no tônus corporal, alterações oftalmológicas, atraso na maturação e coordenação das funções de sucção, deglutição e respiração<sup>10-12</sup>.

Apesar de haver pesquisas publicadas sobre as repercussões da epidemia da Síndrome da Zika congênita, ainda é escasso o conhecimento sobre o espectro de danos à saúde decorrentes da infecção congênita pelo ZIKV, a exemplo da

frequência de abortos e morte fetal, bem como a evolução das crianças com o agravo, a mortalidade e letalidade. Torna-se de extrema importância o desenvolvimento de trabalhos como este, por se tratar de um evento recente, pouco conhecido e com grande impacto social. Nessa perspectiva, busca-se investigar qual o perfil de causas de morte e a letalidade de crianças com microcefalia, filhos de mães residentes no estado de Pernambuco.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo transversal, utilizando dados obtidos por meio de *Linkage* probabilístico dos bancos de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e dados das notificações de microcefalia do Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP) expandido com informações de casos de microcefalia identificado no estudo caso-controle de Araújo e colaboradores<sup>7</sup>. A população de estudo consistiu nos 72 casos de crianças com microcefalia que evoluíram para óbito, entre o período 2015 a 2017, filhas de mães residentes em Pernambuco.

Admitiu-se os seguintes critérios de inclusão para a seleção da população do estudo: ter nascido vivo de mãe residente em Pernambuco no período do estudo (01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017); ter registro de óbito no SIM no período estudado; Ter sido registrado como caso de microcefalia no RESP estendido; e ter microcefalia ou microcefalia severa registrada na variável “definição de microcefalia” no RESP expandido e/ou ter o código CID10 Q02- Microcefalia para alguma causa de morte (básica, terminal, intermediárias ou associadas) na Declaração de Óbito (DO). Foram reclassificados como microcefalia a partir dos registros das DO, sete óbitos, anteriormente, classificados no banco do RESP como “ignorado” (5) e “não atende as definições” (2). A figura 1 apresenta o fluxograma da seleção da população de estudo.

A técnica do *Linkage* foi empregada para vincular as declarações de óbitos às respectivas notificações de casos de microcefalia utilizando-se o programa Reclink III. Optou-se pelo método probabilístico devido à ausência de um codificador comum entre os bancos, este usa-se a probabilidade de um par ser verdadeiro mediante estratégias de múltiplos passos no programa de análise<sup>13</sup>. Utilizou-se as variáveis nome da mãe, sexo da criança e data de nascimento da criança, para identificar os registros comuns aos dois bancos de dados.

Ao término, os pares verdadeiros identificados constituíram um único arquivo, com as variáveis de interesse para o estudo, composto por 103 registros comuns aos dois bancos, casos de óbitos de suspeitos da SZC, ainda inclusos aqueles sem microcefalia. Após ser aplicado o critério de seleção do estudo referente ao requerimento da presença de microcefalia, restaram 72 casos de óbito, ocorridos entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2017, de residentes em Pernambuco.

Na classificação da causa de morte do RN/criança foram consideradas todas as causas registradas na Declaração de Óbito (causa básica, terminal, intermediárias e associadas). O perfil de causas de óbito foi, então, descrito e comparado utilizando a classificação dos casos no RESP, quanto à infecção pelo ZIKV, em confirmados, em investigação e descartados, em concordância com as Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita<sup>9</sup>.

Para descrever as características das crianças estudadas foram utilizadas as covariáveis: idade materna, escolaridade da mãe, faixa etária de ocorrência do óbito, sexo, raça/cor da pele da criança, peso ao nascer (em gramas), tipo de parto, duração da gestação (em semanas) e tipo de gravidez (única ou múltipla).

A taxa letalidade da microcefalia foi calculada tanto para o conjunto dos óbitos por microcefalia quanto para os casos confirmados, estimando a letalidade atribuída à infecção pelo ZIKV.

Para gerenciamento dos bancos de dados utilizou-se planilhas eletrônicas do Excel®, já para mensurar medidas de frequências e demais análises dos dados fez-se uso do programa SPSS versão 20.0 for Windows. A comparação entre os grupos se deu através da aplicação do *Qui-quadrado* ( $\chi^2$ ), admitindo-se o valor de  $p < 0.05$ .

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 91497918.1.0000.5208) e obteve a anuência da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

## **Resultados**

No período de 2015 a 2017 foram notificados um total de 1184 casos de microcefalia em nascidos vivos, e registrados no SIM 72 óbitos de crianças notificadas, para o mesmo período, perfazendo uma taxa de letalidade de 6,08%.

Destes óbitos, 24 foram confirmados para a infecção pelo ZIKV, 22 permaneciam em investigação e 26 foram descartados por critérios definidos nas Diretrizes da vigilância Epidemiológica de Pernambuco. A letalidade atribuível à microcefalia pela infecção congênita pelo ZIKV foi de 6,83% estimada a partir de um total de 351 casos confirmados com microcefalia.

As crianças notificadas com microcefalia eram em sua maioria do sexo feminino, nascidas a termo, de gravidez única, de mães adultas jovens com 25,5% de adolescentes. Quando comparadas as características das crianças com microcefalia, as que evoluíram para o óbito apresentavam percentuais mais elevados de baixo peso ao nascer, prematuridade, e severidade da microcefalia do que aquelas não registradas no SIM (50% vs 37,9%) (tabela 1). A proporção de microcefalia severa (-3DP) foi 62,5% (15) entre os óbitos dos casos confirmados, 38,5% (10) entre os descartados, 54,5% (12) entre os em investigação (dados não exibidos em tabela).

De 2015 a 2017 Pernambuco registrou no SIM 5.290 óbitos de crianças não notificadas como caso de microcefalia no RESP. A tabela 2 apresenta a comparação entre as características dessas crianças com aquelas notificadas. Observou-se semelhança entre os dois grupos com relação a idade materna, tipo de gravidez e parto, raça/cor da criança e faixa etária no óbito; com predominância da idade materna adulta jovem (entre 20 a 29 anos), gravidez única, parto vaginal. O período neonatal precoce (antes do 7 dia de vida) foi responsável por 44,4% dos óbitos com microcefalia e 54,7% dos óbitos de crianças não notificadas, ainda a diferença encontrada não tenha atingido significância estatística (0,134). Em contraste, com os óbitos de crianças não notificadas, predominou o sexo feminino entre os óbitos de crianças com microcefalia.

Todavia, foi observada diferença significativa ( $P < 0,05$ ) quanto ao peso ao nascer, com 40,3% dos óbitos sem microcefalia com baixo peso extremo ( $< 1500$  g), enquanto 14,3% dos com microcefalia foram classificados nessa faixa de peso, ainda que ambos os grupos tenham apresentado proporção semelhante de crianças nascidas com peso adequado. A proporção de prematuridade também divergiu entre os dois grupos, sendo mais elevada entre os óbitos sem microcefalia ( $p = 0,000$ ). Ainda, as mães das crianças dos óbitos com microcefalia apresentaram menor escolaridade quando comparadas aos sem microcefalia ( $p = 0,0000$ ).

A tabela 3 apresenta o perfil de causa de morte entre os 72 óbitos de crianças notificadas com microcefalia. Independente da confirmação para a infecção pelo ZIKV, as causas de morte mais frequentes foram as malformações congênitas múltiplas (CID10 Q89) com 22 casos (30,56%), seguidas (11 óbitos) de outras malformações congênitas não associadas à SCZ na literatura (encefalocele, anencefalia, reunião de gêmeos, síndrome de Down), entre outras.

Entre os óbitos de casos confirmados também destacaram-se aqueles registrados como malformações congênitas múltiplas 7 (29,17%) e 6 óbitos por outras malformações além da microcefalia (malformação cardíaca, do fígado e vias biliares e anomalias cromossômicas não especificada na DO). Nesse grupo houve o registro de óbitos por epilepsia, inalação de conteúdo gástrico, microcefalia, outras infecções virais congênitas. As causas maternas (P00.0 e P00.1) responderam por dois óbitos.

O perfil das causas de óbitos se assemelha entre os casos confirmados, em investigação e descartados.

## **Discussão**

No período estudado foram identificadas 72 mortes de crianças menores de cinco anos em Pernambuco notificadas por microcefalia. A maior parte dos óbitos dessas crianças ocorreu no primeiro ano de vida, com predomínio do período neonatal, em especial o neonatal precoce. Perfil esse que não se diferencia daquele descrito para a Região Nordeste e para o país<sup>14</sup>. Análise feita por Mesquita<sup>15</sup> em 2017, com base em informações do SIM, da distribuição das mortes infantis associadas às microcefalias e as malformações do sistema nervoso central no Brasil, no período anterior à epidemia de Zika, de 2000 a 2014, evidenciou uma média anual de 63,3 óbitos. O estudo, ainda, sugere uma elevação desses óbitos a partir de 2015. O autor ressalta, ainda, uma relativa homogeneidade entre os estados brasileiros antes de 2015, destacando mudanças nesse padrão após esse ano. No período pré-epidêmico da ZIKA, os estados com as maiores taxas específicas por microcefalia e malformações do sistema nervoso central concentravam-se no Norte e Centro-Oeste do país, à exceção do Rio Grande do Norte e Espírito Santo<sup>15</sup>.

A letalidade estimada, considerando todos os casos notificados e para os casos de microcefalia atribuídos à SCZ, foi bastante semelhante, 6,08% e 6,83%, respectivamente. Os registros na literatura sobre a letalidade relacionada à infecção congênita pelo ZIKV são escassos. Pesquisa realizada no Rio Grande do Norte (RN) estimou uma taxa de letalidade em 13,63% para as crianças com SCZ, entre abril de 2015 a 24 de agosto de 2017<sup>16</sup>. Os autores ressaltaram que este valor pode estar superestimado devido à subnotificação de casos e à dificuldade de confirmação, dada à limitação dos testes diagnósticos atualmente disponíveis para ZIKA. A diferença entre a letalidade estimada no presente estudo e a documentada por Maia e colaboradores<sup>16</sup>, pode ser resultado da inclusão no RN de óbitos por SCZ, não apenas mortes de crianças com microcefalia.

Entre as causas de morte das crianças com microcefalia, casos confirmados ou não, predominou no obituário as malformações múltiplas e (outras) malformações congênitas não especificadas (CID10: Q89.7; Q89.9), que corresponderam a 30,56% do total. Entre os casos atribuídos à infecção pelo ZIKV as malformações múltiplas, não especificadas, do sistema nervoso central e de outros órgãos corresponderam a 50% das mortes. Outras causas de mortes foram compatíveis com complicações descritas para SZC, como a morte por inalação de conteúdo gástrico e epilepsia<sup>10,17,18</sup>. Ressalta-se, que o perfil de mortalidade não mostrou diferenças marcantes entre os casos confirmados, aqueles em investigação ou mesmo descartados, à exceção de mortes por causas específicas de microcefalia<sup>18</sup> como Síndrome de Down, encefalocele, anencefalia e reunião de gêmeos.

Entretanto, as causas de morte das crianças com microcefalia diferem do perfil de mortalidade infantil e das crianças de um a cinco anos disponível no SIM<sup>19</sup>, para os três anos anteriores à epidemia de microcefalia em Pernambuco, 2012-2014. Segundo informações do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)<sup>19</sup>, naquele período, as principais causas de óbitos infantis foram as afecções originadas no período perinatal (Cap.XVI), que totalizaram 57,93% das mortes, seguida das malformações congênitas (Cap.XVII) com 22,16%. Entre os óbitos de 1 a 5 anos predominaram as causas externas (Cap.XX), as doenças do aparelho respiratório (Cap.X) e as malformações congênitas, correspondendo a 20,57%, 16,35% e 14,79%, respectivamente.

Ademais, as características das crianças notificadas com microcefalia estudadas na presente pesquisa são condizentes com os resultados de estudos

previamente publicados, em sua maioria do sexo feminino, com baixo peso ao nascer e nascidas a termo<sup>6,11</sup>. De acordo com a literatura, a infecção congênita pelo Zika vírus está associada à insuficiência placentária e à restrição do crescimento fetal<sup>11,20</sup>, o que possivelmente se reflete no perfil das crianças estudadas.

O sexo feminino mais prevalente pode ser reflexo das mudanças nas definições de casos de microcefalia ao longo da epidemia. Sabe-se que os bebês do sexo feminino apresentam medidas antropométrica esperadas inferiores ao sexo masculino. No entanto, no início da epidemia eram notificados como casos suspeitos os recém-nascidos de 37 semanas ou mais de idade gestacional e com perímetro cefálico  $\leq 33$ cm. Em dezembro de 2015, essa medida foi reduzida para 32 cm<sup>21</sup>. A partir de março de 2016, o Ministério da Saúde passou a adotar a definição de casos de microcefalia, como PC inferior a -2 desvios-padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo de acordo com a curva de crescimento Intergrowth (para RN pré-termo) e da OMS (para RN a termo e pós-termo), diminuindo a possibilidade de notificação de falsos-positivos<sup>8,21</sup>. As definições anteriores eram muito sensíveis e com baixa especificidade, produzindo falsos positivos<sup>21</sup>. Este fato pode ter contribuído para o maior registro de meninas entre os casos. Todavia, Araújo e colaboradores<sup>6</sup> relataram maior proporção de neonatos do sexo feminino entre os casos de microcefalia, ainda que tenham sido classificados considerando a idade gestacional ao nascimento.

Pesquisas demonstram que alterações do SNC são mais frequentes entre as crianças com microcefalia severa (PC < -3 desvios padrão), sendo bem menos frequente entre os recém-nascidos com PC entre -3 e -2 desvios-padrão<sup>22, 23</sup>. A maior frequência de alterações neurológicas mais graves pode contribuir para a evolução ao óbito.

Numa análise das características dos casos, as mães das crianças com microcefalia tinham em sua maioria até 29 anos de idade e 11 anos completos de estudo; grande parte das crianças estudadas eram pardas. Essas características são semelhantes ao perfil nacional publicado em 2017<sup>24</sup>, das mães das crianças que nasceram com SCZ, 51% tinha até 24 anos de idade, 77% eram pardas ou negras e 60% apresentavam de oito ou mais anos de estudo. Segundo Marinho e colaboradores<sup>24</sup> o perfil apresentado evidencia a situação de vulnerabilidade social das famílias das crianças que apresentam o agravo. Souza e colaboradores<sup>25</sup> destacaram que residir em áreas urbanas com condições de vida precárias está

associado a uma maior prevalência de microcefalia em comparação com a residência em áreas com melhores condições de vida.

Essa análise teve como vantagem ter sido realizada a partir dos registros do RESP, que reflete em sua amplitude o esforço da vigilância em saúde de Pernambuco, em retratar a epidemia de microcefalia da qual o Estado de Pernambuco foi o epicentro.

Todavia, os resultados apresentados devem ser interpretados levando-se em consideração algumas limitações. Primeiramente, o banco RESP tem informações originadas no município de residência da mãe, ocasionando muitas vezes o preenchido incompleto. Segundo, em razão de ser um banco de dados efetivado no curso de uma epidemia de uma doença desconhecida, seu conteúdo pode apresentar uma série de limitações. Entre essas, as mudanças ocorridas na definição de microcefalia ao longo da epidemia, a incompletude de variáveis fundamentais para a confirmação de casos de SCZ, a incompletude de registro dos critérios aplicados para o descarte e confirmação de casos, além da ausência da informação necessária para a exclusão das STORCH no diagnóstico diferencial da causa da microcefalia, além do elevado número de casos ainda em investigação.

No banco SIM, identificou-se a persistência de causas de óbito mal definidas, dificultando conhecer de forma acurada o perfil de causas de morte, a exemplo do registro de septicemias.

Faz-se necessário melhor qualificar as informações do sistema de vigilância em saúde para permitir a produção de evidências que possibilite estimar a amplitude da epidemia da infecção congênita pelo ZIKV e conhecer de forma efetiva as repercussões sobre a mortalidade das crianças acometidas. Nesse sentido, reforça-se a importância dos comitês e grupos técnicos de estudos e discussão de óbitos, e da Vigilância do Óbito Infantil e Fetal (VOIF) afim de aprimorar as informações registradas na declaração do óbito, fortalecendo a confiabilidade das estatísticas de saúde brasileiras.

Mesmo diante dessas limitações esse trabalho contribui para desvelar a letalidade e causas de morte das crianças com microcefalia durante a epidemia em Pernambuco, epidemia, esta, de grande severidade e repercussão social.

## Referências

1. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, e Dobyns WB. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) report of the quality standards Subcommittee of the American Academy of neurology and the practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*; 2009 73 (11), 887-897.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico N°1/2015 - Semana Epidemiológica 46- Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. 2015 a. Disponível em: <https://www.cievspe.com/microcefalia>.
3. Oliveira, WK, França JVA, Carmo EHC, Duncan BB, Kuchenbecker RS, Schmidt MS. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 390 (10097):861–870.
4. WHO. Doença do vírus Zika. Janeiro de 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheet-zika-virus-portuguese.pdf>
5. Pernambuco. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde, Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. Vigilância das Síndromes Congênitas e Neurológicas Relacionadas às Arboviroses. Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco: Secretaria de Saúde. 2017:43. Disponível em: [https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8\\_af73f07e7a4f4e4e89561c4151748102.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_af73f07e7a4f4e4e89561c4151748102.pdf).
6. Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, Melo APL, 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*. 2018; 18(3):328–336.
7. Van Der Linden V, Pessoa A W, Barkovich AJ, Van Der Linden Jr R, Rolim Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *Weekly*. 2016; 65(47):1343-1348.
8. Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância emSaúde de Pernambuco. Síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika. *Informe Técnico – n° 02/2018*. 2018: 5.
9. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MÂW, Linden VVD, e Silva PFSD. Zika virus congenital syndrome. *Cad de saude publica*. 2016; 32(7).
10. Botelho ACG, Neri LV, Silva MQF, Lima TT, Santos KG, Cunha RMA, et al. Presumed congenital infection by Zika virus: findings on psychomotor development - a case report. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant*. Recife. 2016; 16(1):39-44.

11. Krow-lucal E, Andrade MR, Cananéa JNA, Moore CA, Leite PL, Biggerstaff BJ, et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015–16: a case-control study. *The Lancet*. 2018; 2(3):205–213.
12. Ventura CV, Maia M, Travassos S, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(8):912-918.
13. Camargo Jr KRD e Coeli CM. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cad de saúde pública*. 2000; 16(2):439-447.
14. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. Saúde Brasil 2017: Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Brasília: 2018, p. 57.
15. Mesquita M J. Frequência e distribuição espaço-temporal das mortes infantis associadas à microcefalia e às malformações do sistema nervoso central no Brasil entre 2000 e 2014. 2017. 68 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Teresina, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25155>
16. Maia JTS, Vidal SJA, Mendes TV, Lins MG, Zacarkim MR, Rolim DD, et al. Perinatal Case Fatality Rate in Cases of Congenital Zika Syndrome: a Cross-Sectional Study. *Neurology*. 2018; 90(15).
17. Feitosa IM, Schuler-faccini L, Sanseverino MTV. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. *Boletim Científico de Pediatria*. 2016;5(3): 2016.
18. Avelino MOA e Ferraz PCS. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós-zika vírus: um estudo transversal. *Rev pesq em Fisioterapia*. 2018;8(2).
19. Brasil. Departamento de informática do Sistema Único de saúde. Estatísticas vitais. 2018. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/estatisticas-vitais>. (acesso em: 18/08/18).
20. Brasil P, Pereira JRJ, Moreira ME, Nogueira RMR, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2321-34.
21. Souza WV, Araújo TVB, Albuquerque MFPM, Braga MC, Ximenes RAA, Miranda-filho DB, et al. Microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil: características epidemiológicas e avaliação da acurácia diagnóstica dos pontos de corte adotados para notificação de caso. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro.2016;32(4): e00017216.

22. Brasil. Departamento de Análise de Situação em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2015/2016: Uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
23. Victora CG, Schuler-faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?. Comment. *The lancet*. 2016;387.
24. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos 381 a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2016: 1-12. DOI: 10.5123/S1679-49742016000400004.
25. Souza WV, Albuquerque MFPM, Enrique VE, Bezerra LCA, Mendes ACG, LyraTM, et al. Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC Public Health*. 2018; 18(1):130.

## Ilustrações/tabelas

**Tabela 1.** Características das crianças notificadas com microcefalia no RESP segundo a ocorrência de óbito, residentes em Pernambuco, no período de 2015 a 2017.

		Óbito				p- value
		Sim		Não		
		n (72)	%	n (1112)	%	
<b>Sexo</b>	Feminino	41	56,9	688	61,9	0,405
	Masculino	31	43,1	424	38,1	
<b>Peso ao nascer</b>	Menos de 2500g	41	56,9	482	43,3	0,037 *
	Mais que 2500g	29	40,3	615	55,3	
<b>Classificação quanto à Idade gestacional</b>	Pré-termo	21	29,2	125	11,2	0,000*
	Termo	47	65,3	975	87,7	
	Pós-termo	4	5,6	12	1,1	
<b>Tipo de gravidez</b>	Única	68	94,4	1078	96,9	0,247
	Múltipla	4	5,6	28	2,5	
<b>Faixa etária materna</b>	10-14	0	0,0	22	2,0	0,100
	15-19	18	25,0	218	19,6	
	20-29	28	38,9	458	41,2	
	30-39	10	13,9	218	19,6	
	40+	6	8,3	34	3,1	
<b>Severidade da microcefalia</b>	Microcefalia	36	50,0	690	62,1	0,042*
	Microcefalia severa	36	50,0	422	37,9	

**Tabela 2.** Características das crianças com óbito registrado no SIM, residentes em Pernambuco, segundo notificação como caso de microcefalia no RESP, no período de 2015 a 2017.

	Notificação de microcefalia no RESP				p- value
	SIM		NÃO		
	n (72)	%	n (5.290)	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	31	43,1	2903	54,9	0,045*
Feminino	41	56,9	2323	43,9	
<b>Faixa etária no óbito</b>					
Até 24 horas	17	23,6	1395	26,4	0,134
Neonatal precoce	15	20,8	1496	28,3	
Neonatal tardio	11	15,3	838	15,8	
Pós-neonatal	22	30,6	1330	25,1	
Infantil (1 a 4 anos)	7	9,7	231	4,4	
<b>Raça/cor da criança</b>					
Branca	18	25,7	1145	23,3	0,951
Preta	1	1,4	64	1,3	
Amarela	-	-	1	0,0	
Parda	51	72,9	3677	74,7	
Indígena	-	-	33	0,7	
<b>Peso da criança</b>					
<2500g	43	59,7	2981	56,3	0,488
≥2500g	18	25	1576	29,8	
<b>Duração da gestação (semanas)</b>					
<37 semanas	24	33,3	2831	53,5	0,000*
≥ 37 semanas	30	41,6	1290	24,38	
<b>Tipo de parto</b>					
Vaginal	34	54,0	2704	58,4	0,771
Cesário	27	42,9	1925	41,6	
<b>Tipo de gravidez</b>					
Única	59	93,7	4302	92,0	0,501
Múltipla	3	4,8	373	7,9	
<b>Idade da mãe (anos completos)</b>					
10-14	-	-	75	1,4	0,194
15-19	20	27,8	1014	19,2	
20-29	27	37,5	2117	40,0	
30-39	11	15,3	1198	22,6	
40+	5	6,9	202	3,8	
<b>Escolaridade materna (anos completos de estudo)</b>					

Nenhuma	4	6,3	187	4,2	0,000*
1-3	3	4,8	340	7,6	
4-7	25	39,7	1259	28,1	
8-11	26	41,3	2196	49,0	
12+	4	6,3	496	9,4	

---

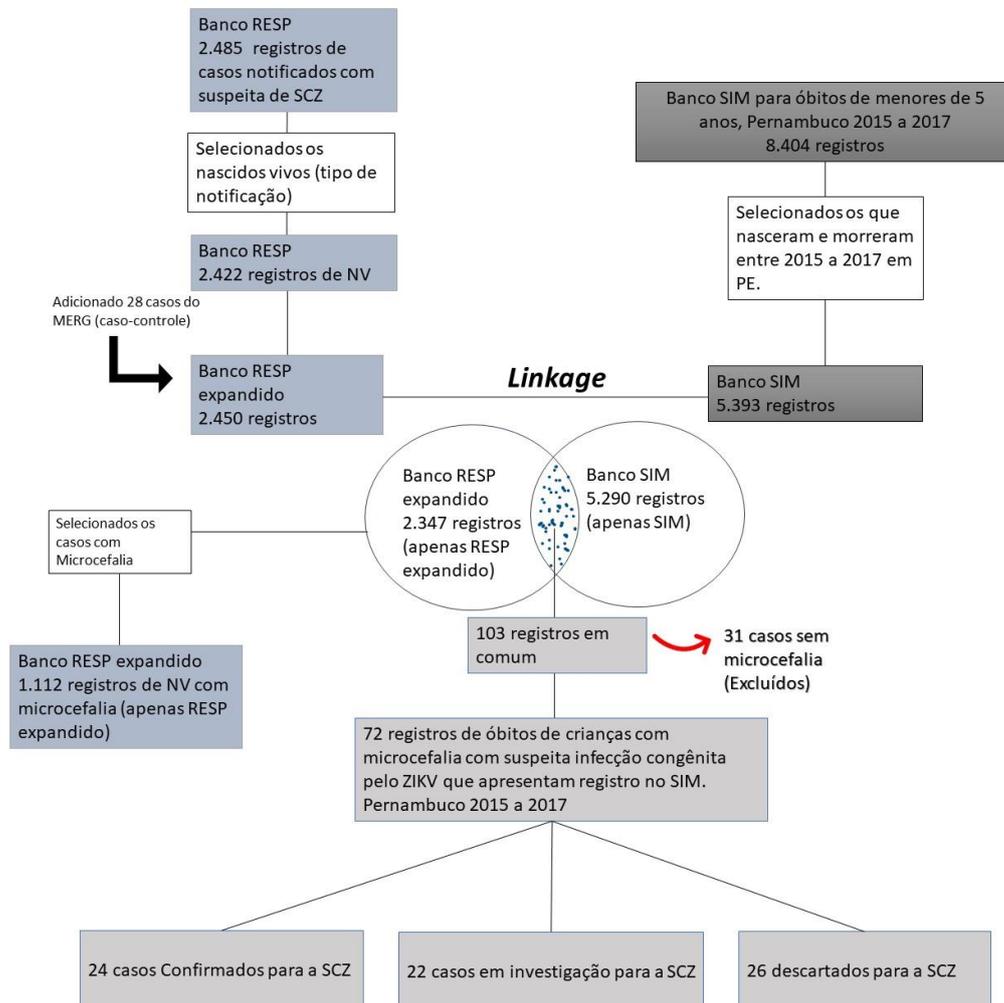
**Tabela 3.** Causas de morte entre crianças residentes notificadas com microcefalia segundo a classificação quanto a infecção pelo ZIKV, conforme os critérios da Vigilância Epidemiológica de Pernambuco, de 2015 a 2017.

Causa de Morte	Confirmado		Em investigação		Descartado		TOTAL	
	n (24)	%	n (22)	%	n (26)	%	n (72)	%
Malformações congênitas múltiplas e não especificadas	7	29,17	9	40,9	6	23,08	22	30,56
Malformações do SNC	1	4,16	-	-	-	-	1	1,38
Outras malformações	6 <sup>(a)</sup>	25	3 <sup>(b)</sup>	13,63	5 <sup>(c)</sup>	19,23	11	15,28
Septicemia bacteriana	1	4,16	3	13,63	2	7,69	7	9,72
Septicemia NE	2	8,33	1	4,54	2	7,69	5	9,94
Pneumonia	1	4,16	2	9,10	2	7,69	5	9,94
Fatores maternos	2	8,33	2	9,10	2	7,69	6	8,33
Causa externa	1	4,16	-	-	1	3,85	2	2,78
Outras Infecções virais congênita	1	4,16	-	-	-	-	1	1,38
Microcefalia	1	4,16	1	4,54	1	3,85	3	4,16
Epilepsia	1	4,16	1	4,54	-	-	2	2,78
Desnutrição e anemia nutricional	-	-	-	-	1	3,85	1	1,38
Inalação de conteúdo gástrico	1	4,16	-	-	2	7,69	3	4,16
Causa mal definida	-	-	-	-	1	3,85	1	1,38
Disritmia cardíaca	-	-	-	-	1	3,85	1	1,38

<sup>(a)</sup> Malformações cardíacas (3), Fígado e vias biliares (1), Anomalia cromossômicas (1);

<sup>(b)</sup> Encefalocele (1), Síndrome de Down (1), Anencefalia (1);

<sup>(c)</sup> Encefalocele (1), Síndrome de Down (1), Malformação cardíaca (1), Atelectasia pulmonar (1), Reunião de gêmeos (1);



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção da população de estudo. Recife, 2018.

fonte: a autora

## 7 CONCLUSÃO

As características das crianças com microcefalia se assemelham aquelas descritas na literatura. Ao analisar os casos notificados que evoluíram para o óbito com registro no SIM e compará-los com os casos de microcefalia com registro apenas no RESP, observa-se uma maior proporção de microcefalia grave e de nascidos de baixo peso entre os óbitos.

Ao comparar os óbitos das crianças com microcefalia com os outros óbitos registrados no SIM de crianças não notificada como caso suspeito de microcefalia e que nasceram e morreram entre 2015 a 2017 em Pernambuco, observou-se que nos dois grupos houve uma proporção elevada e semelhante de nascidos de baixo peso, porém com menor proporção de prematuros entre os casos notificados como suspeitos de microcefalia.

O perfil de causa de morte das crianças notificadas com microcefalia em Pernambuco para os anos de 2015 a 2017 se caracteriza pela presença majoritária de malformações congênitas associadas à microcefalia pré-existente. As causas de morte se mostraram semelhante entre os casos confirmados, em investigação e descartados para a infecção congênita do Zika Vírus. Destaca-se que no grupo de confirmados as outras causas de mortes mostravam-se condizentes com as disfunções descritas na literatura para a Síndrome Congênita da Zika. Observou-se haver uma persistência de causas de óbito mal definidas, que limitaram as interpretações da casuística do óbito destas crianças. Ressaltamos a importância da discussão desses óbitos no comitês e grupos técnicos de vigilância do óbito infantil e fetal, afim de caracterizar um fidedigno perfil de causa de morte.

A vigilância em saúde teve um importante papel para identificação, notificação e investigação desses casos, embora seja necessário um incremento na qualificação das informações a fim de permitir a produção de evidências que permitam estimar em toda a sua extensão a amplitude dessa epidemia da infecção congênita pelo ZIKV e conhecer de forma efetiva as repercussões sobre a mortalidade das crianças acometidas.

Os dados analisados possibilitaram conhecer as características dos casos de microcefalia de nascidos vivos que evoluíram para o óbito durante o período em que houve uma epidemia desse agravo, que estava fortemente relacionada com a infecção congênita pelo Zika vírus, epidemia, esta, de grande severidade e repercussão social.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, T. V. B.; XIMENES, R. A. A.; MIRANDA-FILHO, D. B.; SOUZA, W.V.; MONTARROYOS, U.R.; MELO, A. P. L. de.; 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*. V.18, N. 3, p.328–336, 2018.

ASHWAL S, MICHELSON D, PLAWNER L, DOBYNS WB. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009; v. 73, n. 11, p. 887–97.

AVELINO, M. O. A. & FERRAZ, P. C. S. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com síndrome pós-zika vírus: um estudo transversal. *Rev pesq em Fisioterapia*. V.8, n.2, 2018.

BESNARD, M.; LASTÈRE, S.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V. M.; MUSSO, D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*, v.19, n. 13, 2014.

BLAKE, A.; MONS, S.; LASTÈRE; ROCHE, C.; VANHOMWEGEN, J.; DUB, T.; et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, v.387, n.10027, p. 1531-1539, 2016.

BOTELHO, A. C. G.; NERI, L. V.; SILVA, M. Q. F. da.; LIMA, T. T. DE.; SANTOS, K. G. dos.; CUNHA, R. M. A. da.; et al. Presumed congenital infection by Zika virus: findings on psychomotor development - a case report. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.*, Recife , v. 16, supl. 1, p. 39-44, 2016.

BRASIL, P.; PEREIRA, J. R. J. P.; MOREIRA, M. E.; NOGUEIRA, R. M. R.; DAMASCENO, L.; WAKIMOTO, M.; et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.*, v.375, n.24, p. 2321-34, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. 2. ed. Brasília, 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 72, de 11 de janeiro de 2010. Estabelece que a vigilância do óbito infantil e fetal é obrigatória nos serviços de saúde (públicos e privados) que integram o Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 jan. 2010. Seção 1, p. 29-31.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico N°1/2015 - Semana Epidemiológica 46- Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. 2015 a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2015 b.

\_\_\_\_\_. Departamento de Análise de Situação em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2015/2016: Uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BEZERRA, J. M. T.; SANTANA, I. N. S.; MIRANDA, J. P.; TADEI, W. P.; PINHEIRO, V. C. S. Breeding sites of *Aedes Aegypti (linnaeus) (diptera, culicidae)*: study about the containers in dry and rainy seasons in Dengue-endemic city. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 18, n. 2, p. 102-107, 2017.

CAETANO, S. F.; VANDERLEI, L. C. de M.; FRIAS P. G. de. Avaliação da completude dos instrumentos de investigação do óbito infantil no município de Arapiraca, Alagoas. *Cad. saúde colet.*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 309-317, Sept. 2013.

CALVET, G.; AGUIAR, R. S.; MELO, A. S. O.; SAMPAIO, S. A.; FILIPPIS, I. de.; FABRI, A.; et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*, v.16, n. 6, p. 653-660, 2016.

CAMARGO JR, K. R. D.; COELI, C. M. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cadernos de saúde pública*, v. 16, n. 2, p. 439-447, 2000.

CARVALHO, P. I de; PEREIRA, P. M. H.; FRIAS, P. G de.; VIDAL, S. A.; FIGUEIROA, J. N. Fatores de risco para mortalidade neonatal em coorte hospitalar de nascidos vivos. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 16, n. 3, p. 185-194, 2007.

CASTILLA, E. E; ORIOLI, I. M. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet.* v. 7, p. 7: 76–94, 2004.

CUGOLA, F. R.; FERNANDES, I. R.; RUSSO, F. B. 2016. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*, v. 534, n. 7606, p. 267–271, 2016.

DECKARD, D. T.; CHUNG, W. M.; BROOKS, J. T.; SMITH, J. C.; WOLDAI S.; HENNESSEY, M.; et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January 2016. *Weekly*. V.65, n.14, p. 372–374, 2016.

DICK, G. W.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v.46, n.5, p. 509-20, 1952.

EICKMANN, S. H.; CARVALHO, M. D. C. G.; RAMOS, R. C. F.; ROCHA, M. Â. W.; VAN DER LINDEN, V.; DA SILVA, P. F. S. Zika virus congenital syndrome. Cad. European centre for disease prevention and control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. *Stockholm: ECDC*; 2016.

FEITOSA, I. M.; SCHULER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. V. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. *Boletim Científico de Pediatria*. V.5, N.3, 2016.

FRANÇA, E. B.; LANSKY, S.; REGO, M. A. S.; MALTA, D. C.; FRANÇA, J. S.; TEIXEIRA, R.; et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, p. 46-60, Suplemento 1, 2017.

FRANÇA, G. V. A.; SCHULER-FACCINI, L.; OLIVEIRA, W. K.; HENRIQUES, C. M. P.; CARMO, E. H.; et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*, v. 388, n. 10047, p. 891–97, 2016.

FRIAS, P. G. de.; SZWARCOWALD, C. L.; SOUZA JUNIOR, P. R. B. de.; ALMEIDA, W. da S.; LIRA P. I. C. de. Correcting vital information: estimating infant mortality, Brazil, 2000-2009. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 1048-1058, Dec. 2013.

GATHERER, D.; KOHL, A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *Journal of General Virology*, v. 97, n. 2, p. 269–273, 2016.

HONEIN, M. A.; DAWSON, A. L.; PETERSEN, E. E.; JONES, A. M.; LEE, E. H.; YAZDY, M. M.; et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*, v.317. n.1, p.59-68, 2017.

IOOS, S.; MALLET, H. P.; LEPARC; GOFFART, I.; et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*, v. 44, n. 7, p.302-307, 2014.

KHAN, S.; WOODRUFF, E. M.; TRAPECAR, M.; FONTAINE, K.A.; EZAKI, A.; BORBET, T. C.; et al. Dampened antiviral immunity to intravaginal exposure to RNA viral pathogens allows enhanced viral replication. *Journal of Experimental Medicine*. 2016. DOI: 10.1084/jem.20161289.

KROW-LUCAL, E.; ANDRADE, M. R. DE; CANANÉA, J. N. A.; MOORE, C. A.; LEITE, P. L.; BIGGERSTAFF, B. J.; et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015–16: a case-control study. *The Lancet*. V.2, N.3, p. 205–213, 2018.

LANSKY, S.; FRICHE, A. A. DE L.; SILVA, A. A. M. DA.; CAMPOS, D.; BITTENCOURT, S. D. DE A.; CARVALHO, M. L. DE.; et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, Suplemento 1, p. S1-S15, 2014.

LAWN, J. E.; BLENCOWE, H.; WAISWA, P.; AMOUZOU, A.; MATHERS, A. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 387, p.587-603, 2016.

LEAL, M. do C.; BITTENCOURT, S. D. de A.; TORRES, R. M. C.; NIQUINI, R. O. P.; SOUZA JÚNIOR, P. R. B. de. Determinants of infant mortality in the Jequitinhonha Valley and in the North and Northeast regions of Brazil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 51, n.12, 2017.

LIMA, M. M. & AGUILAR, A. M. M. Análise dos Indicadores de Saúde Materno Infantil de um Município do Estado do Mato Grosso. *J Health Sci.*; v. 19, n. 3, p, 183-190, 2017.

MACHADO, C. J. A literature review of record linkage procedures focusing on infant health outcomes. *Cadernos de saúde pública*, v. 20, n. 2, p. 362-371, 2004.

MANSUY JM.; DUTERTRE M.; MENGELLE C.; FOURCADE, C.; MARCHOU, B.; DELOBEL, P.; et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen?. *The Lancet Infectious Diseases*. V.16, p.405-405, 2016.

MARINHO, F.; ARAÚJO, V.E.M.; PORTO, D.L.; FERREIRA, H.L.; COELHO, M.R.S.; LECCA, R.C.R; et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos 381 a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. *382 Epidemiol. Serv. Saude*. 2016, 1-12. DOI: 10.5123/S1679-49742016000400004.

MARTINES, R. B.; BHATNAGAR, J.; KEATING, M. K.; SILVA-FLANNERY, L.; MUEHLENBACHS, A.; GARY, J.; et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus

Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses – Brazil. *Weekly*, v.65, n. 6, p. 159–160, 2016.

MELLO-JORGE, M. H. P.; GOTLIEB, S. L. D. As condições de saúde no Brasil: retrospecto de 1979 a 1995. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000.

MIRANDA FILHO, D. D. B.; MARTELLI, C. M. T.; XIMENES, R. A. D. A.; ARAÚJO, T. V. B.; ROCHA, M. A. W.; RAMOS, R. C. F.; 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.; POLJŠAK-PRIJATELJ, M.; MRAZ, J.; et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*, v. 373, n. 10, p.951-958, 2016.

MOREIRA, K. F. A.; BICALHO, B. O.; SANTOS, L. C. S.; AMARAL, F. M. G. de S.; ÓRFÃO, N. H.; CUNHA, M. P. L. Perfil e evitabilidade de óbito neonatal em um município da amazônia. *Cogitare enferm.*, v.22, n.2, p.01-10, 2017.

MURAKAMI, G. F.; GUIMARÃES, M. J. B.; SARINHO, S. W. Desigualdades sociodemográficas e causas de morte em menores de cinco anos no estado de Pernambuco. *Rev Bras Saúde Mater Infant.*, v. 11, n.2, p. 139-52, 2011.

MUSSO, D.; ROCHE, C.; ROBIN, E.; NHAN, T.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V. M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerging infectious diseases*. v. 21, n. 2, p. 359–361, 2015.

NETTO, A.; SILVA, R. M. M.; SANTO, M. F.; TACLA, M. T. G. M.; CALDEIRA, S.; BRISCHILIARI, S. C. R. Mortalidade infantil: avaliação do programa Rede Mãe Paranaense em Regional de Saúde do Paraná. *Cogitare Enferm*, v.22, n.1, p.1-8, 2017.

NORONHA, G. A. de; TORRES, T. G. de; KALE, P. L. Análise da sobrevida infantil segundo características maternas, da gestação, do parto e do recém-nascido na coorte de nascimento de 2005 no Município do Rio de Janeiro-RJ, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 21, n. 3, p. 419-430, 2012.

NUNES, D. M.; MENEZES, F. C.; IGANSI, C. N.; ARAÚJO W. N.; SEGATTO, T. C. V.; COSTA, K. C. C.; et al. Inquérito da cobertura vacinal de tríplice bacteriana e tríplice viral e fatores associados à não vacinação em Santa Maria, Distrito Federal, Brasil, 2012. *Rev Pan-Amaz Saude*. v. 9, n. 1, p. 9-17, mar. 2018.

OLIVEIRA, C. M. de.; BONFIM, C.V do.; GUIMARÃES, M. J.; FRIAS, P. G.; MEDEIROS, Z. M. Infant mortality: temporal trend and contribution of death surveillance. *Acta paul. enferm.* São Paulo, v.29, n.3, p.282-290, 2016.

\_\_\_\_\_. Child mortality and its investigation: reflections on some aspects of death surveillance actions. *Rev. enferm. UFPE [on line]*, v.11, supl.2, p.1078-1085, fev. 2017a.

\_\_\_\_\_. Infant mortality surveillance in Recife, Pernambuco, Brazil: operationalization, strengths and limitations. Experience report - *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 26, n.2, Apr-Jun 2017b.

OLIVEIRA, W. K.; FRANÇA, J. V. A.; CARMO, E. H. C.; DUNCAN, B. B.; KUCHENBECKER, R. S.; SCHMIDT, M. S. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v.390, n.10097, p.861–870, 2017.

PAIM, J. S.; SILVA, L. M.; COSTA, M. C.; PRATA, P. R.; LESSA, I. Desigualdades na situação de saúde do município de Salvador e relações com as condições de vida. *Rev Ciênc Méd Biol*, v.2, n.1, p.30-39, 2003.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde, Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. Vigilância das Síndromes Congênitas e Neurológicas Relacionadas às Arboviroses. Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco: Secretaria de Saúde, 2017 43 p. ..(Série A – Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: [https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8\\_af73f07e7a4f4e4e89561c4151748102.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_af73f07e7a4f4e4e89561c4151748102.pdf). Acesso em: 21 de março de 2018.

\_\_\_\_\_. SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DE PERNAMBUCO. Síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika. Informe Técnico – nº 02/2018. 2018. 5p.

RASMUSSEN, S. A.; JAMIESON, D. J.; HONEIN, M. A.; PETERSEN, L. R. Zika Virus and birth defects - reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*, v. 376, n. 20, p. 1981-1987, 2016.

REIS, A. A. C. O que será do Brasil e do SUS?. *Reciis – Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde*. V. 12, n. 2, p: 119-24, 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27479>. Acesso em: 03 de agosto de 2018.

REYNOLDS, M. R.; JONES, A. M.; PETERSEN, E. E.; LEE, E. H.; RICE, M. E.; BINGHAM, A.; et al. Vital Signs: Update on Zika Virus–Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *Weekly*. V.66, n.13, p.366-373, 2017.

- RODRIGUES, M.; BONFIM, C.; PORTUGAL, J. L.; FRIAS, P. G. de.; GURGEL, I. G. D.; COSTA, T. R.; et al. Análise espacial da mortalidade infantil e adequação das informações vitais: uma proposta para definição de áreas prioritárias. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.19, n.7, p. 2047-2054, 2014.
- SANDERS, L. S. C.; PINTO, F. J. M.; MEDEIROS, C. R. B.; SAMPAIO, R. M.; VIANA, R. A. A.; LIMA, K. J. Mortalidade infantil: análise de fatores associados em uma capital do Nordeste brasileiro. *Cad. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, v.25, n.1, p.83-89, 2017.
- SARDINHA, L. M. V. Mortalidade infantil e fatores associados à atenção à saúde: estudo caso-controle no Distrito Federal (2007-2010). 2014. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade De Brasília, Brasília, 2014.
- SIMÕES, C. C. S. Perfil de saúde e de mortalidade no Brasil: uma análise de seus condicionantes em grupos populacionais específicos. Brasília: OPAS/OMS; 2002.
- SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E. M.; FEITOSA, I. M.; DAFNE, D. G.; CAVALCANTI, D. P.; PESSOA, A.; et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* v. 65, p. 59–62, 2016.
- SOUZA, W. V. de; ALBUQUERQUE, M. de F. P. M. de; ENRIQUE VAZQUEZ, E.; BEZERRA, L. C. A.; MENDES, A. da C. G.; LYRA, T. M.; et al. Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC Public Health*, v. 18, n. 1, p. 130, 2018.
- TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; OLIVEIRA, W. K.; NUNES, M. L.; RODRIGUES, L. C. The Epidemic of Zika Virus-Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. *Am J Public Health*, v.106, n.4, p. 601-605, 2016.
- UNICEF - UNITED NATIONS CHILDREN’S FUND. Levels & Trends in Child Mortality Report 2017 Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF [Internet]. 2017. Disponível em: [https://www.unicef.org/publications/files/Child\\_Mortality\\_Report\\_2017.pdf](https://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf). Acesso em: 15 de março de 2018.
- VAN DER LINDEN, V.; PESSOA, A.; DOBYNS, W.; BARKOVICH, A. J.; VAN DER LINDEN JÚNIOR, H.; ROLIM FILHO, E. L.; et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *Weekly*, v. 65, n. 47, p. 1343-1348, 2016.

VELLEDA L. Efeito do golpe, mortalidade na infância cresce, depois de 15 anos de redução. Rede Brasil Atual; 19 maio 2018 [citado 2018 agosto 20]. Disponível em: <http://www.redebrasilatual.com.br/revistas/140/efeito-do-golpe-mortalidade-infantil-cresce-depois-de-15-anos-de-reducao>.

VENTURA, C. V.; MAIA, M.; TRAVASSOS, S. B.; MARTINS, T. T.; PATRIOTA, F.; NUNES, M. E.; et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol*, v. 134, n. 8, p. 912-918, 2016.

VICTORA, C. G.; AQUINO, E. M. L.; LEAL, M. C.; MONTEIRO, C. A.; BARROS, F. C.; SZWARCOWALD, C. L. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 377, n. 9780, p. 1863-1876, 2011.

VICTORA, C. G.; SCHULER-FACCINI, L.; MATIJASEVICH, A.; RIBEIRO, E.; BARROS, F. C. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?. Comment. *The lancet*. V.387, February 13, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [homepage on the Internet]. The WHO child growth standards. Available from: WORLD HEALTH ORGANIZATION An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry Bull World Health Organ. V. 73, P. 165-74, 1995.

WHO. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Feb 1, 2016 a. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zikamicrocephaly/en/#>. Acesso em 02 de maio de 2018.

\_\_\_\_\_. Doença do vírus Zika. Janeiro de 2016 b. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheet-zika-virus-portuguese.pdf>. Acesso em: 09 de junho de 2018.

\_\_\_\_\_. Prevenção da transmissão do vírus Zika por via sexual Atualização das orientações provisórias. 6 de Setembro de 2016 c. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204421/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.1\\_por.pdf;jsessionid=512551E2AD8D3AB245143423790584AD?sequence=5](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204421/WHO_ZIKV_MOC_16.1_por.pdf;jsessionid=512551E2AD8D3AB245143423790584AD?sequence=5). Acesso em: 09 de junho de 2018.

## APÊNDICE A - ANÁLISE DA COMPLETUDE DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

Tabela 4. Completitude das variáveis do banco SIM e RESP para os óbitos de crianças com microcefalia de PE, 2015 a 2017.

variáveis	Banco de dados	Preenchidas		Ignorados e não informados		Classificação quanto a completude
		n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	RESP	72	100	0	0	Excelente
	SIM	72	100	0	0	Excelente
<b>Raça/cor</b>	SIM	70	97,2	2	2,8	Excelente
<b>Peso ao nascer (g)</b>	SIM	66	91,7	6	8,3	Excelente
	RESP	70	97,2	2	2,8	Excelente
<b>Idade Gestacional-IG (semanas)/ Duração da gestação em Semanas</b>	RESP	72	100	0	0	Excelente
	SIM	54	75	18	29,	Bom
<b>Classificação quanto a idade gestacional</b>	RESP	72	100	0	0	Excelente
<b>Perímetro Cefálico-PC (cm)</b>	RESP	70	97,2	2	2,8	Excelente
<b>Escolaridade materna</b>	SIM	62	86,11	10	13,9	Bom
<b>Idade materna</b>	SIM	63	87,5	9	12,5	Bom
	RESP	62	86,4	10	13,9	Bom
<b>Tipo de gravidez</b>	SIM	62	86,1	10	13,9	Bom
	RESP	72	100	0	0	Excelente
<b>Tipo de parto</b>	SIM	61	84,7	11	15,3	Bom
	RESP	60	83,3	12	16,4	Bom
<b>Definição de microcefalia</b>	RESP	72	100	0	0	Excelente
<b>Resultados de exames</b>	Sífilis	17	23,6	55	76,4	Mau
	Toxoplasmose	17	23,6	55	76,4	Mau
	Citomegalovírus	15	20,8	57	79,2	Mau
	Herpes	10	13,9	62	86,1	Mau
	ZIKV	16	22,2	56	77,8	Mau
<b>Classificação final</b>	RESP	72	100	0	0	Excelente
<b>Crterios de classificação</b>	RESP	12	30,6	50	69,4	Mau
<b>Faixa etária no óbito</b>	SIM	72	100	0	0	Excelente
<b>Local de</b>	SIM	72	100	0	0	Excelente

<b>ocorrência do óbito</b>						
<b>Município de residência</b>	SIM	72	100	0	0	Excelente
<b>Causa de morte</b>	SIM	72	100	0	0	Excelente

## ANEXO A - FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DISPONÍVEL NO RESP

**Monitoramento integrado de vigilância e atenção à saúde de condições relacionadas às infecções durante a gestação, identificadas no pré-natal, parto e puericultura.**

**Data da notificação:** \*  
 Obs.: Permite o registro de casos a partir de 01/01/2015

**Notificação de:** \*  
   
 Segundo definição vigente nos protocolos disponíveis no site [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

**Dados para identificação da gestante ou puérpera**  
 Informe os dados sobre a gestante ou puérpera para que a vigilância possa realizar a investigação com o instrumento detalhado.

**Nome da gestante/mãe:** \*

**Número do Prontuário da gestante/mãe:**

**Tipo de documento:** \*

**Número do Cartão SUS, CPF ou RG:** \*  
 Obs.: se não tiver documento coloque 0 em todo o campo

**Data de Nascimento da gestante/mãe:**  
 Obs.: se não souber coloque a data 31/12/2015

**Idade da gestante/mãe:** \*  
 Obs.: se não tiver documento coloque 99 em todo o campo.

**Raça/cor da gestante/mãe:** \*

**Dsei**

**Etnia**

**UF de residência da gestante/mãe:** \*

**Município de Residência da gestante/mãe:** \*

**Bairro:**

**CEP:**

**Logradouro (Rua, Avenida):** \*

**Número:** \*

**Ponto de referência:**

**DDD:** \*

**Número de contato (fixo ou celular):** \*

**Identificação do nascido vivo**  
 Campos exclusivos para registro de nascido vivo. Se gestante, selecione não se aplica (NA) para as questões abaixo.

**Nome do recém-nascido ou lactente:** \*  
 Obs.: se não nasceu ou não tiver nome, marcar opção ao lado (checkbox)

**Sexo:** \*  
 Obs.: se não nasceu selecione "IGNORADO"

**Data de Nascimento:**

**Peso (em gramas)**

**Comprimento (em centímetros)**

**Número da declaração de nascido vivo - DNV**

**Gestação e Parto**  
 Informações sobre a identificação da microcefalia durante a gestação ou no pós-parto.

**Tipos de alteração congênita:** \*

**Quando foi detectada a alteração congênita:** \*

**Idade gestacional na detecção da microcefalia (em semanas):** \*  
 Obs.: pode ser ainda na gestação ou momento do parto. Caso não tenha microcefalia digite "99"

**Tipo de gravidez:** \*

**Classificação do nascido vivo ou natimorto:** \*

**Perímetro cefálico (PC) (em centímetros com uma casa decimal)**  
 Registre o perímetro cefálico incluindo a decimal (exemplo: 31,5).  
 Obs.: se não tiver a informação colocar 99,9.

**Data de medição do PC (Perímetro Cefálico)**

**Circunferência Craniana (se detectado no intraútero) em centímetros incluindo a decimal (exemplo: 28,5)**  
 Deixar em branco, caso não tenha realizado exame de imagem durante a gestação

**Dados Clínicos e epidemiológicos da mãe/gestante**

Informe abaixo se durante a gestação ou no pós-parto imediato a mãe cumpre as seguintes condições

---

Data provável de Início de Sintomas:   Apresentou Febre durante a gestação: \*  
 Obs.: especialmente nos primeiros meses de gestação.

Apresentou exantema durante a gestação, informe o primeiro período da ocorrência: \*  Marque outros sinais/sintomas que apresentou durante a gestação:

Realizou exame laboratorial para, pelo menos, um dos STORCH, na gestação ou pós-parto: \*  
 (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes vírus). Obs.: se tiver realizado, informe os resultados nas Observações Gerais

Resultado de exames para Sífilis: \*  Resultado de exames para Toxoplasmose: \*  Histórico de infecção recente por outros arbovírus: \*

Possui histórico de malformação congênita na família: \*

Realizou exame para Citomegalovírus: \*  Resultado do exame para Citomegalovírus: \*

Realizou exame para Herpes Vírus: \*  Resultado do exame de Herpes vírus: \*

Resultado para Sorologia IgG para Zika Vírus: \*  Resultado do teste rápido Sorologia IgG para Zika vírus: \*

Resultado para Sorologia IgM para Zika Vírus: \*  Resultado do teste rápido Sorologia IgM para Zika vírus: \*  Resultado de PCR para Zika vírus: \*

---

**Dados Clínicos e epidemiológicos do recém-nascido**

Realizou exame laboratorial para, pelo menos, um dos STORCH, na gestação ou pós-parto: \*  
 (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes vírus). Obs.: se tiver realizado, informe os resultados nas Observações Gerais

Resultado de exames para Sífilis: \*  Resultado de exames para Toxoplasmose: \*

Resultado do exame para Citomegalovírus: \*  Resultado do exame de Herpes vírus: \*

Resultado para Sorologia IgG para Zika Vírus: \*  Resultado do teste rápido Sorologia IgG para Zika vírus: \*

Resultado para Sorologia IgM para Zika Vírus: \*  Resultado do teste rápido Sorologia IgM para Zika vírus: \*  Resultado de PCR para Zika vírus: \*

---

**Exames de Imagem**

Dados da Ultrassonografia (na gestação): \*  Data da Ultrassonografia  

Descreva as demais informações relativas à Ultrassonografia  
  
 Total de caracteres restantes: 6000

Dados da Ultrassonografia Transfontanela: \*  Data da Ultrassonografia Transfontanela  

Descreva as demais informações relativas à Ultrassonografia Transfontanela  
  
 Total de caracteres restantes: 6000

Dados da Tomografia Computadorizada: \*  Data da Tomografia Computadorizada  

Descreva as demais informações relativas à Tomografia

Total de caracteres restantes: 6000

Dados da Ressonância Magnética: \*

-- Selecione --

Data da Ressonância Magnética

\_\_/\_\_/\_\_

Descreva as demais informações relativas à Ressonância

Total de caracteres restantes: 6000

Local de ocorrência

Dados do estabelecimento de saúde.

Código do estabelecimento de saúde (CNES)

Obs.: se não souber, deixe em branco.

UF: \*

-- Selecione --

Município: \*

-- Selecione --

Estabelecimento de saúde: \*

Obs.: local de ocorrência do parto ou maternidade

Endereço do estabelecimento (logradouro e número): \*

DDD:

Número de contato (fixo ou celular):

Observações

Observações

INSTRUÇÃO: informe o resultado dos exames laboratoriais realizados para STORCH (sífilis, toxoplasmose, outras doenças infecciosas, rubéola, citomegalovírus ou herpes vírus); informe se foi testado para dengue, chikungunya ou zika vírus; se o médico suspeitou clinicamente de zika vírus ou outras infecções durante a gestação; se usou medicamentos durante a gestação - quais; se é usuária de drogas - quais e frequência; conclusão do laudo de exames de imagem (ultrassom, ressonância, tomografia) e informe se há presença de calcificações na imagem ou outra informação relevante.

Total de caracteres restantes: 6000

Evolução

Óbito:

Não

Número da Declaração de Óbito - DO

Deixar em branco, caso ainda esteja na gestação

Data de Óbito

\_\_/\_\_/\_\_

Óbito neonatal precoce

Notificador

Informe seus dados para que a equipe da vigilância em saúde possa entrar em contato com você.

Nome do notificador: \*

E-mail do notificador: \*

Telefone de contato do notificador (fixo ou celular): \*

qs5ud

c

Salvar

## ANEXO B - MODELO DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		<b>Declaração de Óbito</b>		
<b>I</b>	<b>Cartório</b>	1) Cartório		Código
	2) Registro		3) Data	
<b>II</b>	<b>Identificação</b>	4) Município		5) UF
	6) Cemitério		7) Tipo de Óbito	
	8) Óbito Data		9) Cartão SUS	
	10) Naturalidade		11) Nome do falecido	
<b>III</b>	<b>Residência</b>	12) Nome do pai		13) Nome da mãe
	14) Data de Nascimento		15) Idade	
	16) Sexo		17) Raça/cor	
	18) Estado civil		19) Escolaridade	
<b>IV</b>	<b>Ocorrência</b>	20) Ocupação habitual e ramo de atividade		21) Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)
	22) CEP		23) Bairro/Distrito	
	24) Município de residência		25) UF	
	26) Local de ocorrência do óbito		27) Estabelecimento	
<b>V</b>	<b>Fetal ou menor que 1 ano</b>	28) Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc)		29) CEP
	30) Bairro/Distrito		31) Município de ocorrência	
	32) UF		33) Idade	
	34) Escolaridade		35) Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe	
<b>VI</b>	<b>Condições e causas do óbito</b>	36) Número de filhos tidos		37) Duração da gestação (Em semanas)
	38) Tipo de Gravidez		39) Tipo de parto	
	40) Morte em relação ao parto		41) Peso ao nascer	
	42) Num. da Declar. de Nascidos Vivos		43) A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto?	
<b>VII</b>	<b>Médico</b>	44) A morte ocorreu durante o puerpério?		45) Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte?
	46) Exame complementar?		47) Cirurgia?	
	48) Necropsia?		49) CAUSAS DA MORTE	
	50) Nome do médico		51) CRM	
<b>VIII</b>	<b>Causas externas</b>	52) O médico que assina atendeu ao falecido?		53) Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.)
	54) Data do atestado		55) Assinatura	
	56) Tipo		57) Acidente do trabalho	
	58) Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência		59) Fonte da informação	
<b>IX</b>	<b>Localid. S/ Médico</b>	60) SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO		61) Declarante
	62) Testemunhas		63) Logradouro (Rua, praça, avenida, etc.)	

## ANEXO C - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE CASO QUANTO À SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA, SEGUNDO ÀS DIRETRIZES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA SÍNDROME CONGÊNITA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM PERNAMBUCO

### 5. CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS

Após notificação dos casos suspeitos de SCZ, o próximo passo é classificá-lo. Todo RN/criança notificado poderá, conforme suas características clínicas (exame físico, de imagem e laboratoriais), ser classificado como: **confirmado**, **descartado** ou **inconclusivo**. O caso que ainda não tem informações suficientes para o encerramento manterá a classificação de "**Em investigação**".

Não haverá classificação final para os fetos (detecção intraútero), independente da positividade dos resultados laboratoriais ou de outros achados. Nesses casos, a classificação só se dará após o nascimento, visando evitar duplicidade do caso.

Recomenda-se que os RNs/crianças notificados sejam avaliados e classificados, preferencialmente por neuropediatra, por meio de exame clínico/neurológico e que proceda com os exames específicos de imagem (USG transfontanela, Tomografia Computadorizada de crânio e Ressonância Magnética Nuclear- RMN) e exames laboratoriais, conforme indicação.

#### a) CONFIRMADO

Receberá a classificação final de **confirmado**, o RN/criança notificado que se enquadre nos seguintes critérios:

- **CRITÉRIO CLÍNICO:** exame de imagem com laudo apresentando **duas ou mais** alterações sugestivas de infecção congênita descritas Anexo A E relato/registro de exantema da mãe sem causa definida durante a gestação E resultado laboratorial **negativo** para o vírus Zika, realizados em amostra da mãe colhidas durante a gestação ou até 48h após o parto ou no RN/Criança, desde que coletadas oportunamente, conforme Quadro 2.
- **CRITÉRIO LABORATORIAL:** resultado laboratorial **positivo ou reagente** para o vírus Zika, realizados em amostras da mãe colhidas durante a gestação ou até 48h após o parto, ou em amostras do RN/Criança, desde que coletadas oportunamente, conforme Quadro 2 E no mínimo um dos seguintes critérios:
  - Microcefalia;
  - Desproporção craniofacial e deformidades articulares de membros (artrogripose), quando não houver outra causa conhecida, com histórico de suspeita de Zika durante a gestação;
  - Duas ou mais alterações neurossensoriais, visuais ou auditivas (conforme o Anexo A), quando não houver outra causa conhecida, com histórico de suspeita de Zika durante a gestação;
  - Alteração no exame de imagem (Tomografia computadorizada de crânio/ Ultrassonografia transfontanela/ Ressonância Magnética Nuclear de crânio), cujo laudo contenha uma ou mais alterações descritas no Anexo A;
  - Alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor (escala de Denver disponível na Caderneta da criança), sem causa definida, com histórico de suspeita de Zika durante a gestação.

#### b) DESCARTADO

Será considerado descartado todo caso notificado que apresente resultado laboratorial **negativo/não reagente** para o vírus Zika em amostras da mãe colhidas durante a gestação ou até 48h após o parto ou em amostras do RN/Criança coletadas oportunamente (conforme Quadro 2) E mãe sem relato/registro de exantema durante a gestação.

Diante da possibilidade de achados tardios que possam modificar a classificação dos casos, recomenda-se que todos os casos notificados de síndrome da Zika congênita, incluindo os descartados, mantenham rotina de acompanhamento pelos serviços de saúde até, no mínimo, 3 anos de idade. Aqueles pacientes nos quais foi identificada outra etiologia (mudança de diagnóstico), cumprirão a diretriz dessa outra enfermidade.

#### c) INCONCLUSIVO

Será considerado como **inconclusivo** todo caso notificado em que:

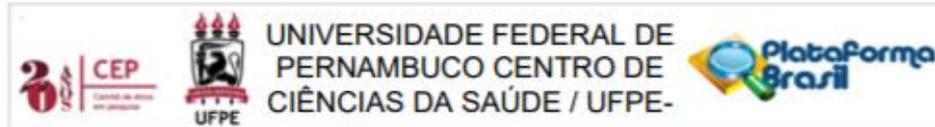
- Não seja possível realizar a investigação, ou por motivo de recusa, ou por não ter sido encontrado no endereço relatado na notificação, após três tentativas **E/OU**
- Cujas informações disponíveis não permitam classificá-lo em outra categoria.

**ATENÇÃO!** Para os casos inconclusivos por motivo de recusa é necessária a assinatura do termo de recusa que deve ser adotado para comprovação da classificação dos casos. Os modelos se encontram nos Anexos J e K e devem ser assinados pela mãe ou outro responsável legal da criança ou pela autoridade municipal/regional responsável pela investigação. Para as crianças não localizadas o serviço local deve comunicar essa informação por meio do relatório de busca ativa (Apêndice A).

#### d) EXCLUÍDO/INATIVO

Será classificado como **excluído/inativo** o registro que não cumprir qualquer definição de caso para notificação estabelecido, que estiver duplicado ou for teste de digitação. Esse registro não deve entrar na contabilidade da série histórica.

## ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Síndrome da Zika Congênita em Pernambuco: uma análise de sobrevivência

**Pesquisador:** Jaqueline Francisca dos Santos

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 91497918.1.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.824.570

#### Apresentação do Projeto:

A pesquisa trata do projeto de dissertação intitulado "Síndrome da Zika Congênita em Pernambuco: uma análise de sobrevivência", o qual será desenvolvido no Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva por Jaqueline Francisca dos Santos. A mestranda será orientada pela Profa. Dra. Thália Velho Barreto de Araújo e co-orientada pela Profa. Dra Sandra Valongueiro Alves.

#### Objetivo da Pesquisa:

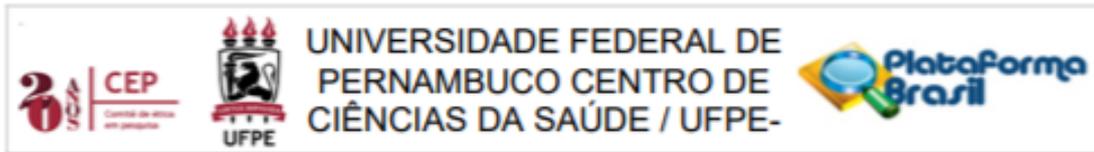
**Objetivo Primário:**

Analisar o impacto da epidemia da infecção congênita pelo vírus Zika sobre a sobrevivência e perfil de causas de óbito de crianças nascidas com microcefalia no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2017.

**Objetivos Secundários:**

- Estimar a probabilidade e o tempo médio de sobrevivência de crianças nascidas com microcefalia no período estudado, considerando a gravidade da microcefalia.
- Estimar a taxa letalidade entre os casos microcefalia confirmados pelo critérios da pesquisa como síndrome da Zika congênita.
- Descrever e comparar o perfil de causas de morte no períodos de 2015-2017 dos óbitos de crianças nascidas com microcefalia com o perfil de causas de crianças nascidas sem microcefalia no mesmo período, considerando os casos confirmados como síndrome da Zika congênita e os casos prováveis.

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.824.570

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Por se tratar de um estudo que usa dados secundários o risco desta pesquisa é reduzido, entretanto, aponta-se a chance do extravasamento de confidencialidades e eventuais constrangimentos por exposição de informações pessoais. Para minimizar tal fato, os pesquisadores assinarão o Termo de Confidencialidade para Uso de Dados Secundários. Dessa maneira, assumem o compromisso de preservar o sigilo e a privacidade das referências contidas nos documentos estudados e asseguram a divulgação dos resultados da pesquisa somente de forma anônima, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

**Benefícios:**

A presente pesquisa trás como benefício a possibilidade de identificar o perfil de mortalidade das crianças nascidas com microcefalia em Pernambuco, bem como estimar a probabilidade de sobrevivência das mesmas, contribuindo para a compreensão sobre a SZC, morbidade ainda tão pouco conhecida no meio acadêmico, entre os gestores e serviços de saúde, bem como entre a sociedade em geral. Além disso, tal pesquisa apresentará como produto uma dissertação de mestrado apresentada sob a forma de artigo científico.

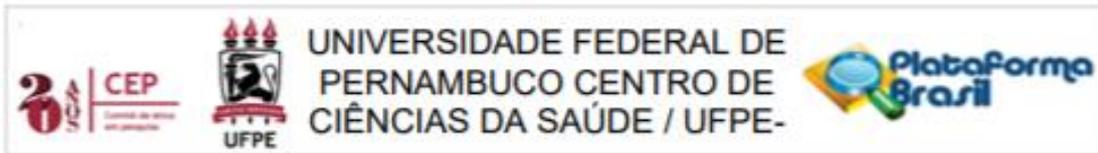
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é do tipo coorte retrospectivo, no qual serão relacionadas sendo relacionadas duas bases de dados disponibilizadas pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco: a de notificação dos casos de microcefalia ao nascimento (Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde de Pernambuco - Cievs/PE) e a outra, do Sistema de Informação sobre mortalidade (SIM). Serão incluídos para o estudo todas os RNs/crianças notificadas compulsoriamente com microcefalia. A população consistirá de 2.513 crianças pernambucanas nascidas com microcefalia no período de 1º de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2017, cujas mães sejam residentes em Pernambuco e tenham sido registrados no Cievs/PE nos anos de 2015 a 2017. Irão integrar os dados, as características maternas, informações da criança e dados do óbito da criança.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.824.570

**Recomendações:**

Não há recomendação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

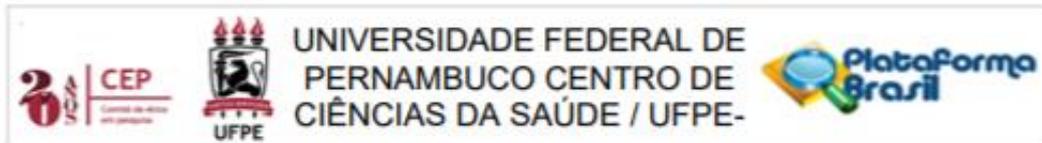
Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1150478.pdf	07/08/2018 22:09:48		Aceito
Outros	carta_pendencias1.pdf	07/08/2018 22:07:25	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.824.570

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_JFS_4.pdf	07/08/2018 22:03:45	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Outros	carta_anuencia_SES.pdf	07/08/2018 21:42:25	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARA_AUSENC_ANUEN.pdf	14/06/2018 19:26:30	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo_JAQUE.pdf	07/06/2018 15:44:46	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_confidencialid.pdf	07/06/2018 15:43:48	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declara_vinculo.pdf	07/06/2018 15:43:26	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo_Sandra.pdf	07/06/2018 15:42:18	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacao_dispensa_tcle.pdf	07/06/2018 14:56:23	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo_Thalia.pdf	06/06/2018 22:04:54	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_CEP.pdf	06/06/2018 21:57:13	Jaqueline Francisca dos Santos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 16 de Agosto de 2018

Assinado por:  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

## ANEXO E - CARTA DE ANUÊNCIA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO



SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO  
SECRETARIA EXECUTIVA DE GESTÃO DO TRABALHO E EDUCAÇÃO NA SAÚDE  
DIRETORIA GERAL DE EDUCAÇÃO NA SAÚDE  
GERÊNCIA DE DESENVOLVIMENTO PROFISSIONAL

Recife, 17 de julho de 2018

### DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaro estar ciente da realização da pesquisa: **Síndrome da Zika Conênita em Pernambuco: Uma análise de Sobrevida**, da pesquisadora: **Jaqueline Francisca dos Santos**, aluna da Universidade Federal de Pernambuco, nas dependências da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde, da Secretaria Estadual de Saúde/PE, e afirmo que o desenvolvimento deste projeto está condicionado à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Sendo assim autorizo sua execução, desde que a mesma cumpra com os requisitos da Res. CNS 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins de pesquisa.

*C. Lins*  
Claudia Lins  
Gerente de Desenvolvimento Profissional  
Estado de Pernambuco  
Maria Augusta Nogueira Lins  
Gerente de Desenvolvimento Profissional  
Máquina 1. 220.202-2

Rua Dona Maria Augusta Nogueira, 519 – Bongí – Recife – PE  
CEP: 50.751-530 - Fone: 3184-0031/ 3184-0032/ 3184-0033