

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFRECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

BRUNA LUIZA DE AMORIM VILHARBA

**A CARGA DA DOENÇA POR SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À
INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA (SCZ) NO BRASIL: USO DO INDICADOR
*ANOS DE VIDA AJUSTADO PARA INCAPACIDADE (DISABILITY ADJUSTED
LIFE YEARS – DALYS)***

**CAMPO GRANDE
2022**

BRUNA LUIZA DE AMORIM VILHARBA

**A CARGA DA DOENÇA POR SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À
INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA (SCZ) NO BRASIL: USO DO INDICADOR
*ANOS DE VIDA AJUSTADO PARA INCAPACIDADE (DISABILITY ADJUSTED
LIFE YEARS – DALYS)***

Dissertação apresentada como exigência para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação de Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira.

**CAMPO GRANDE
2022**

BRUNA LUIZA DE AMORIM VILHARBA

**A CARGA DA DOENÇA POR SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À
INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA (SCZ) NO BRASIL: USO DO INDICADOR
ANOS DE VIDA AJUSTADO PARA INCAPACIDADE (DISABILITY ADJUSTED
LIFE YEARS – DALYS)**

Dissertação apresentada como exigência para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação de Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito_____.

Campo Grande, MS de de 2022.

BANCA EXAMINADORA

NOTA/CONCEITO

Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira – Presidente
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof. Dra. Adriane Pires Batiston – Titular
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Prof. Dr. Márcio José de Medeiros – Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof. Dra. Alessandra Gutierrez de Oliveira – Suplente
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

**CAMPO GRANDE
2022**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais André e Andréia; meu irmão Felipe e minha avó Marina por sempre estarem me apoiando e por sempre acreditarem em mim quando nem eu acreditei, obrigada por não medirem esforços para que eu pudesse superar cada obstáculo e conseguir chegar até aqui e pelo amor imenso que vocês têm por mim. A vocês família, sou eternamente grata.

Minha gratidão ao Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira, meu orientador, obrigada por ter aceitado me orientar, pela dedicação, pela confiança, pela compreensão nos momentos que mais precisei. Obrigada pelo excelente profissional e pessoa que é, serei eternamente grata a você pelo que fez durante os anos de mestrado, sem seu apoio e confiança esse trabalho não seria possível.

Por fim, agradeço a Deus por sempre me abençoar e guiar meus caminhos até aqui.

RESUMO

O Zika vírus (ZIKV) adquiriu importância em saúde pública no Brasil anos de 2015-2016, quando causou uma epidemia na América Latina. Durante o período da epidemia notou-se o aumento de casos de microcefalia em recém-nascidos de mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação. A partir do aumento desses casos e a forte sugestão de associação com a infecção intrauterina pelo ZIKV, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiram a síndrome congênita associada ao Zika (SCZ) como um conjunto de anomalias congênitas observadas em crianças nascidas de mães com histórico de febre do Zika gestacional, que tem a microcefalia como sinal clínico de maior prevalência. Para descrever o impacto da SCZ no Brasil, o presente estudo teve como objetivo estimar a carga da doença devido a síndrome congênita associada ao ZIKV no Brasil por meio do indicador DALY (do inglês, *disability adjusted life years*) e de outras medidas de frequência, como incidência, prevalência e mortalidade durante os anos de 2015 a 2020. A associação destes indicadores com variáveis socioeconômicas também foi avaliada por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Dados secundários extraídos do DATASUS e fornecidos pelo Núcleo de Governança de Dados do Ministério da Saúde foram utilizados no estudo. A carga da doença foi expressa por meio de DALY. De 2015 a 2020 foram confirmados 3.591 casos de SCZ no Brasil, com incidência de 44,03 casos por 1.000 nascidos vivos e prevalência de 82,14 casos por 1.000 nascidos vivos. Durante o período do estudo, a mortalidade específica por SCZ foi de 12,35 óbitos por 1.000 nascido vivos. Foi estimada uma perda de 30.027,44 DALYs no período de 2015 a 2020. A região Nordeste apresentou os maiores valores para todos os indicadores. A correlação entre os indicadores de saúde e indicadores socioeconômicos sugeriram que há uma correlação significativa entre renda *per capita*, coeficiente de Gini, taxa de analfabetismo e instalação sanitária por fossa séptica. O estudo nos permitiu ter acesso a todos os casos de SCZ já notificados nos mostrando a possível situação da doença no Brasil e consideramos que nossos resultados podem auxiliar na compreensão de estudos futuros.

Palavras-chave: Síndrome Congênita do Zika vírus. Zika vírus. Epidemiologia. Indicadores de saúde.

ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) acquired importance in public health in Brazil in the years 2015-2016, when it caused an epidemic in Latin America. During the period of the epidemic, there was an increase in cases of microcephaly in newborns of mothers infected with ZIKV during pregnancy. Based on the increase in these cases and the strong suggestion of an association with intrauterine infection by ZIKV, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the World Health Organization (WHO) defined congenital Zika-associated syndrome (CZS) as a set of congenital anomalies observed in children born to mothers with a history of gestational Zika fever, which has microcephaly as the most prevalent clinical sign. To describe the impact of SCZ in Brazil, the present study aimed to estimate the burden of disease due to congenital syndrome associated with ZIKV in Brazil using the DALY (disability-adjusted life years) indicator and other frequency measures, such as incidence, prevalence, and mortality during the years 2015 – 2020. The association of these indicators with socioeconomic variables was also evaluated using Spearman's correlation coefficient. Secondary data extracted from DATASUS and provided by the Data Governance Nucleus of the Ministry of Health were used in the study. Disease burden was expressed as DALY. From 2015 to 2020, 3,591 cases of SCZ were confirmed in Brazil, with an incidence of 44.03 cases per 1,000 live births and a prevalence of 82.14 cases per 1,000 live births. During the study period, SCZ-specific mortality was 12.35 deaths per 1,000 live births. A loss of 30,027.44 DALYs were estimated in the period from 2015 to 2020. The Northeast region presented the highest values for all indicators. The correlation between health indicators and socioeconomic indicators suggested that there is a significant correlation between per capita income, Gini coefficient, illiteracy rate, and sanitary installation by septic tank. The study allowed us to have access to all cases of SCZ already reported, showing us the possible situation of the disease in Brazil and we believe that our results can help in the understanding of future studies.

Keywords: Congenital Zika virus Syndrome. Zika virus. Epidemiology. Health indicators.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Box plot para incidência das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.....	30
Figura 2 – Box plot para prevalência das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.....	31
Figura 3 – Medidas de incidência para SCZ, Brasil, 2015-2020.....	32
Figura 4 – Medidas de prevalência para SCZ, Brasil, 2015-2020.....	33
Figura 5 – Box plot para mortalidade das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.....	48
Figura 6 – Mortalidade específica por SCZ por 1.000 nascidos vivos segundo unidade federativa, Brasil, 2015-2020.....	48
Figura 7 – DALY para SCZ segundo unidade federativa, Brasil, 2015-2020	61
Figura 8 – Box plot para DALY das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.....	62
Figura 9 – Matriz de correlação e dispersão para os indicadores de saúde para SCZ e os indicadores socioeconômicos	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medidas de incidência e prevalência de SCZ por 1.000 nascidos vivos e desvio padrão segundo regiões do Brasil, 2015-2020	30
Tabela 2 – Medidas de frequência morbidade e mortalidade específica para SCZ por 1.000 nascidos vivos segundo ano, região e unidade federativa, Brasil, 2015-2020	33
Tabela 3 – Mortalidade específica por SCZ por 1.000 nascidos vivos e desvio padrão segundo regiões do Brasil, 2015-2020	47
Tabela 4 – Valores de YLL, YLD e DALY para SCZ.....	49
Tabela 5 – DALYs e desvio padrão segundo regiões do Brasil, 2015-2020.....	61
Tabela 6 – Resultados dos coeficientes de correlação entre os indicadores de saúde e socioeconômicos.....	64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Histórico	13
2.2 Estrutura molecular e transmissão	14
2.3 Febre aguda ou doença febril do Zika	14
2.4 Síndrome congênita do Zika vírus (SCZ)	15
2.5 Diagnóstico	16
2.6 Tratamento da febre aguda do Zika e manejo da SCZ	17
2.7 Epidemiologia.....	18
2.8 Medidas de controle e prevenção.....	19
2.9 Indicadores de saúde e DALY	20
2.10 Assistência social e previdenciária para crianças com SCZ	22
3. OBJETIVOS	24
4. METODOLOGIA.....	25
4.1 Tipo, local e período do estudo.....	25
4.2 População do estudo	25
4.3 Dados do estudo.....	25
4.4 Organização e análise dos dados	26
4.5 Aspectos éticos	27
5. RESULTADOS	28
5.1 Medidas de incidência e prevalência de SCZ	28
5.2 Mortalidade.....	46
5.3 Anos de vida perdidos (YLL), anos vividos com deficiência (YLD) e DALY	49
5.4 Correlação entre os indicadores de saúde para SCZ e os indicadores socioeconômicos.....	62
6. DISCUSSÃO	66

7. CONCLUSÃO.....	72
8. REFERÊNCIAS	73

1. INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um flavivírus que pertence à família *Flaviviridae*, cuja principal via de transmissão para seres humanos é a vetorial (CALISHER; GOULD, 2003). Este vírus ganhou notoriedade como um sério problema em saúde pública na América Latina, especialmente no Brasil, no ano de 2015 quando uma epidemia atingiu as Américas (FAUCI; MORENS, 2016; FERGUSON et al., 2016). Geralmente, a infecção pelo ZIKV é assintomática ou apresenta sintomas febris inespecíficos e leves, que incluem exantema (*rash* cutâneo), febre baixa, cefaleia, artralgia, conjuntivite não purulenta, que caracterizam a doença aguda febril ou febre aguda do ZIKV (BRASIL et al., 2016; PETERSEN et al., 2016).

Apesar de causar sintomas leves, foi observado durante a epidemia no Brasil e também em outros lugares afetados pelo vírus, como na Ilha Yap, a ocorrência de desfechos graves em adultos após a infecção, como o aumento repentino de pessoas diagnosticadas com a síndrome de Guillain-Barré, o que posteriormente foi diretamente relacionado com a infecção pelo ZIKV (FONTES et al., 2016).

Durante o período de 2015-2016, concomitante ao aumento de casos de febre aguda do ZIKV, também foi observado o aumento expressivo de crianças com microcefalia nascidas de mães confirmadas por infecção pelo ZIKV durante a gestação, o que suscitou hipótese de associação causal entre a infecção materna pelo vírus e a ocorrência de anomalias congênitas, uma vez que outros sinais clínicos eram observados nestas crianças, como calcificação intracraniana, volume cerebral diminuído, alterações oculares, entre outros (FRANÇA et al., 2018; DEL CAMPO et al., 2017). Posteriormente, diversos estudos sugeriram e/ou demonstraram esta associação (RIBEIRO et al., 2016; SALGE et al., 2016;) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiram a síndrome congênita associada ao Zika (SCZ) como um padrão único de defeitos congênitos encontrados em crianças infectadas pelo ZIKV durante a gravidez, com ou sem microcefalia (BRASIL et al., 2016; VENÂNCIO et al., 2019).

A epidemia do ZIKV no Brasil causou também problemas econômicos e sociais no país, principalmente para mães envolvidas nos cuidados de suas crianças com SCZ (BAILEY; LIANA, 2018). Com a rotina de consultas médicas e atendimentos especializados de reabilitação exigido pelas crianças com SCZ, muitas famílias, especialmente as mães tiveram suas rotinas drasticamente alteradas (BAILEY; LIANA,

2018). Partindo do impacto nas rendas familiares pela perda de emprego das mães e com a renda familiar geralmente vinda só do pai, a epidemia do ZIKV também acarretou um aumento de despesas no Sistema Único de Saúde (SUS). Adicionalmente, muitas famílias que são SUS-dependentes enfrentam diversas iniquidades e barreiras no acesso aos serviços especializados de saúde (BAILEY; LIANA, 2018).

Para avaliar os impactos causados pelo surgimento do ZIKV no país é necessário que sejam usados os indicadores de saúde que mensurem aspectos relativos a carga da doença em termos sociais e econômicos. O indicador DALY (Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade – *Disability Adjusted Life Years*) tem sido utilizado para quantificar a carga de várias doenças em diferentes cenários e contextos (ALMEIDA, 2000; FERRER et al., 2014; CAMPOS et al., 2020). Este indicador resume em uma única medida os valores de morbidade e mortalidade causados por alguma doença, sendo ela infecciosa ou não (MURRAY, 1994).

Entre as semanas epidemiológicas 45/2015 a 10/2020, o Ministério da Saúde recebeu 18.228 notificações de casos suspeitos de SCZ, dos quais 3.523 foram confirmados, sendo assim um estudo para avaliar a carga da doença por SCZ é importante pois os dados obtidos na pesquisa podem nos dar um panorama sobre a situação de saúde da população que vive com SCZ, especialmente em relação aos impactos causados pelos casos de morte prematura e dos anos vividos com anomalias congênitas. Adicionalmente, os resultados obtidos poderão auxiliar nas decisões dos gestores em relação ao SCZ e ZIKV e na proposição e melhoria de políticas públicas direcionadas para as pessoas com SCZ e suas famílias. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo principal quantificar a carga da doença pela SCZ, estimada por meio do indicador de saúde DALY.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Isolado pela primeira vez em 1947, o vírus Zika (ZIKV) foi descoberto a partir do soro de um macaco sentinela *Rhesus* usado em um estudo para vigilância de febre amarela na floresta de Zika na Uganda (DICK et al., 1952) e até o momento de sua descoberta não havia indicação de que o vírus causasse doenças humanas (PETERSEN et al., 2016). Os primeiros relatos de seres humanos infectados pelo ZIKV foram observados na Uganda em 1952 (DICK, 1953).

O ZIKV foi isolado em mosquitos da espécie *Aedes aegypti* em 1960 na Malásia e em seguida em outros países do continente Asiático (MARCHETTE et al., 1969). Os primeiros casos de infecção por ZIKV fora do continente Africano foram relatados em 1977 na Indonésia (OLSON et al., 1981). Sendo assim, em todo o mundo foram relatados menos de 20 casos de infecção pelo vírus antes da primeira epidemia na Ilha Yap (FAYE et al., 2014).

Em 2007 ocorreu a primeira epidemia na Ilha Yap resultando 5000 infecções na população total. Durante essa epidemia os sintomas mais apresentados pelos indivíduos infectados pelo ZIKV foram erupção cutânea, conjuntivite, febre, artralgia e artrite; e não foram relatados óbitos ou internações por conta da infecção pelo ZIKV (DUFFY et al., 2009).

Em 2013-2014 ocorreu o segundo surto significativo de infecções por ZIKV na Polinésia Francesa com uma taxa de infecção de aproximadamente 66% da população. Os pacientes infectados apresentavam os mesmos sintomas dos casos da ilha Yap. Por meio de testes de biologia molecular foi possível avaliar a árvore filogenética do ZIKV na Polinésia Francesa, o que mostrou que o vírus circulante era o mesmo que causou a epidemia na Ilha Yap em 2007 (CAO-LORMEAU et al., 2014).

No Brasil, as primeiras infecções tiveram início em 2014 (CAMPOS et al., 2015), com isso a epidemia do ZIKV se espalhou por toda a América do Sul e Central continuamente (FAUCI; MORENS, 2016; FERGUSON et al., 2016). No ano de 2015, foi confirmada transmissão autóctone do ZIKV no Brasil, desde então começaram a surgir maiores números de internações de adultos com Síndrome de Guillian-Barré e foi observado também maiores números de recém-nascidos com microcefalia de mães que foram infectadas pelo ZIKV durante a gestação, as cepas do vírus encontradas no Brasil

são as mesmas encontradas durante a epidemia na Polinésia Francesa (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015).

2.2 ESTRUTURA MOLECULAR E TRANSMISSÃO

O ZIKV é um vírus do gênero *Flavivírus* que pertence à família *Flaviviridae*, de RNA de fita positiva envelopada. Seu RNA codifica três proteínas estruturais (núcleo C, precursor da membrana prM e envelope E) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5), possuem duas regiões não traduzidas (UTR) (LINDENBACH e RICE, 2003).

A principal proteína que constitui as partículas virais é a glicoproteína E, a mesma possui três domínios estruturais: EDI, EDII e EDIII. O EDI e EDII são os domínios que dão início ao processo necessário para iniciar a infecção, pois carregam a alça de fusão hidrofóbica necessária para dar início a infecção. Já o EDIII possui locais que permitem o vírus se ligar ao seu receptor (CAMPOS et al., 2018).

O ZIKV é transmitido para os humanos por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*. No entanto, existem evidências de transmissão vertical e sexual, sendo esta última mais rara e com poucos relatos (YOCKEY et al., 2016 e DUGGAL et al., 2018).

A transmissão sexual foi sugerida por estudos que mostraram presença do ZIKV no sêmen mesmo após 62 dias do início dos sintomas (ATKINSON et al., 2016). Em um relato que descreve a transmissão sexual do ZIKV, os pesquisadores levantaram também a possibilidade da transmissão não ocorrer exclusivamente pelo sêmen, mas também por outros fluidos biológicos, como as secreções pré-ejaculatórias (D'ORTENZIO et al., 2016).

A transmissão vertical intrauterina, ou seja, da mãe para o feto foi confirmada mediante a detecção de RNA viral do ZIKV em tecido fetal e/ou placentário (MARTINES et al., 2016). A confirmação laboratorial da transmissão vertical nem sempre é possível, pois a janela de viremia é muito curta para que a detecção por testes moleculares, como a RT-PCR, seja possível (BRASIL et al., 2020).

2.3 FEBRE AGUDA OU DOENÇA FEBRIL DO ZIKA

Com um período de incubação de 3 a 12 dias, o ZIKV pode causar doença febril que é geralmente leve em humanos (MAJUNDER et al., 2016). A maioria dos casos é

assintomática, sendo assim apenas 20-25% dos infectados desenvolvem a febre aguda do ZIKV (DUFFY et., 2009). Os sintomas mais comuns apresentados são febre de baixo grau, exantema (rash cutâneo), cefaleia, mialgia e conjuntivite não purulenta (BRASIL et al., 2016; PETERSEN et al., 2016). Apesar de casos graves e fatais serem raros, adultos podem desenvolver síndrome de Guillain-Barré após exposição vírus (FONTES et al., 2016).

Ferreira et al. (2020) relataram que adultos expostos ao ZIKV apresentam doenças neurológicas relacionadas à infecção, indicando que o sistema nervoso periférico como o mais afetado durante a infecção. Com relação a síndrome de Guillain-Barré, o estudo mostrou que a mesma se torna mais grave quando há infecção dupla pelos vírus Zika e Chikungunya, com relatos de episódios de acidente vascular encefálico isquêmico transitório.

2.4 SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS (SCZ)

A síndrome congênita do vírus Zika (SCZ) ocorre em decorrência da transmissão vertical intrauterina do ZIKV e é caracterizada pela ocorrência de um conjunto de anomalias congênitas, tendo a microcefalia como manifestação mais marcante, podendo incluir a desproporção craniofacial, alterações oculares e deformidades articulares e de membros, mesmo na ausência da microcefalia (FRANÇA et al., 2018; DEL CAMPO et al., 2017)

A SCZ é resultado do dano neurológico causado diretamente pela replicação do ZIKV nas células progenitoras neurais e promoção de apoptose ou necrose das células neurais, sendo assim, a morte celular reduz o volume da cabeça e promove calcificação cortical e aumento ventricular (SCHULER-FACCINI et al., 2016; MOORE et al., 2017).

Estudos realizados desde o início da epidemia de ZIKV na América Latina tem descrito outras manifestações clínicas além da microcefalia, como calcificação do sistema nervoso central, hidrocefalia, desproporção craniofacial, reflexos primitivos exagerados, hiperexcitabilidade, hiperirritabilidade, artrogripose e deformidades articulares (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016; BRASIL, 2017; VAN DER LINDEN et al., 2016). Adicionalmente, uma revisão sistemática de literatura sobre as repercussões clínicas decorrentes da exposição intrauterina ao ZIKV relatou a ocorrência de alterações no sistema nervoso, audiológicas, nutricionais, ortopédicas, cardiorrespiratórias, geniturinárias e endocrinológicas (AMARAL et al., 2021).

Cabe ressaltar a ocorrência de manifestações clínicas pós-nascimento, como a microcefalia secundária (BESNARDI et al., 2014; FLEMING-DUTRA et al., 2016; VENANCIO et al. 2019).

Em um estudo de descritivo longitudinal recente publicado com a descrição clínica de recém-nascidos que foram expostos ao ZIKV durante a gestação em Ribeirão Preto, foram relatos achados como ventriculomegalia, malformações do desenvolvimento cortical, perda de volume cerebral e calcificação. Dos 489 nascidos vivos avaliados, excluindo dois óbitos fetais devido anomalias por SCZ grave, cinco bebês com microcefalia grave e 16,7% com microcefalia moderada apresentaram anormalidades oculares. Dois bebês sem microcefalia apresentaram disfunção neurológica e anormalidades cerebrais (COUTINHO et al., 2020).

Inicialmente, o risco de SZC foi estimado em 40% em um estudo descritivo longitudinal realizado no Brasil, em que foram avaliadas mulheres sintomáticas pelo ZIKV durante a gravidez na cidade do Rio de Janeiro (BRASIL et al., 2016). Contudo, dados mais recentes de mulheres grávidas infectadas com o ZIKV sugere um risco geral de 5% até 8% quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gravidez em estudo realizado nos territórios do Estados Unidos da América (SHAPIRO-MENDONZA et al., 2017).

Outro estudo realizado na Guiana Francesa com 291 participantes descreveu que 210 fetos expostos ao ZIKV durante a gestação apresentaram sinais ou complicações ao nascer, 31 apresentaram sinais leves relacionados ao SCZ, 26 complicações graves relacionadas ao SCZ e 12 perdas fetais. A microcefalia se fez presente em 31 nascidos vivos. Nesta coorte de crianças também foram avaliados alguns parâmetros biológicos das crianças com SCZ, sendo observado um aumento na incidência de anemia e das enzimas do fígado (POMAR et al., 2018).

2.5 DIAGNÓSTICO

A manifestação clínica da infecção por ZIKV é semelhante a de outros arbovírus endêmicos no Brasil, como os vírus Dengue e Chikungunya, com isso torna-se necessário que haja uma avaliação clínica cautelosa do caso investigado. Por possuir um período virêmico de curta duração e por sua semelhança com outros arbovírus um resultado

positivo para ZIKV não impossibilita que a infecção por outro arbovírus, mesmo a coinfeção sendo rara (BRASIL, 2017).

A infecção pelo ZIKV pode ser diagnosticada principalmente por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-qPCR), que busca o RNA viral na amostra coletada. Esse teste é considerado o mais indicado quando se fala na fase aguda da doença. Existe também a possibilidade de ser realizada sorologia (ELISA) que consiste na busca de anticorpos de classe IgM, esse exame é considerado ser feito no mínimo 5 dias após o aparecimento dos sintomas. Testes de imunocromatografia (teste rápido) também estão sendo incorporados as rotinas laboratoriais, tratando-se de um teste qualitativo o mesmo busca anticorpos de classe IgG/IgM sendo utilizado para triagens e quando positivo deve ser confirmado através da sorologia (BRASIL, 2017).

Para que o diagnóstico ideal de infecção pelo ZIKV o ensaio sorológico mais recomendado é o de Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT), por ser mais específico e ter mostrado menos reatividade cruzada entre os arbovírus pertencentes a mesma família, mas por ser um exame com maior custo e que demanda mais tempo torna-se um tanto quanto limitante (KOISHI et al. 2018).

O diagnóstico de SCZ pode ser feito tanto no pré-natal quanto após o nascimento da criança, o diagnóstico pré-natal pode ser feito através de ultrassonografias, ressonância magnética e neurosonografias, quando há alguma alteração nos exames de imagem é aconselhado que seja feito uma amniocentese para que seja feito teste de RT-PCR para ZIKV e também eliminar outras possíveis infecções por STORCH (POMAR et al., 2019).

Para confirmar a infecção intra-utero após o nascimento é recomendado que seja feito exame de RT-PCR através do sangue do cordão umbilical, sangue neonatal, urina, placenta ou líquido cefalorraquidiano e também exames de imagem (POMAR et al., 2019). É recomendado pelo Ministério da Saúde que seja feito acompanhamento de no mínimo três anos de crianças que nasceram de mães expostas ao ZIKV durante a gestação, pois essas crianças podem apresentar sinais clínicos, como a microcefalia, algum tempo após o nascimento (BRASIL, 2017; VENANCIO et al., 2019).

2.6 TRATAMENTO DA FEBRE AGUDA DO ZIKA E MANEJO DA SCZ

Assim como na infecção por outros arbovírus, o tratamento para infecção de ZIKV é feito de acordo com os sintomas apresentados pelos pacientes, ou seja, com uso de analgésicos e antitérmicos para controlar dores e febre. Em casos mais graves os quais

abrangem doenças neurológicas, existe a necessidade de um acompanhamento médico para saber qual tratamento será aplicado (BRASIL, 2015).

Para mães que tiveram infecção pelo ZIKV confirmada durante o período gestacional e crianças que ao nascer não apresentaram anomalias congênitas é recomendado que haja acompanhamento nos próximos 3 anos de vida da criança e também é recomendado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) que exames laboratoriais e de imagem sejam feitos continuamente para acompanhar o neurodesenvolvimento da criança (ADEBANJO et al 2017; BRASIL 2017).

Assim como tratamento para infecção por ZIKV, o tratamento para SCZ é fazer um acompanhamento e tratar as crianças conforme suas complicações, sejam elas neurológicas, motoras, auditivas, oculares (TEIXEIRA et al., 2020).

2.7 EPIDEMIOLOGIA

Aconteceu em 2007 na Ilha Yap, o primeiro grande surto de ZIKV, onde 75% da população foi afetada em um período de quatro meses (SAIZ et al., 2016). Posteriormente, nos anos de 2013 e 2014, uma epidemia de ZIKV foi relatada na Polinésia Francesa, Ilhas Cook, Ilhas Ester e Nova Caledônia. Em 2015 ocorreu um surto na América Latina, Caribe e outras partes do mundo (LAZEAR; DIAMOND, 2016).

Em abril de 2015, o ZIKV foi identificado pela primeira vez no Brasil, no estado da Bahia, e no final de janeiro de 2016 sua circulação tinha sido registrada em mais de 20 países ou territórios (MUSSO; GUBLER 2016). A incidência de infecções pelo ZIKV no Brasil teve uma queda após a epidemia de 2015-2016. Em 2015 foram notificados 37.011 casos; 215.327 em 2016; 17.452 em 2017; 8.024 em 2018; 10.768 em 2019 e até a semana epidemiológica de 2020 foram notificados 3.692 casos (BRASIL, 2018 e BRASIL, 2020).

Em março de 2016, haviam sido relatados aproximadamente 1,5 milhões de casos notificados de infecção pelo ZIKV espalhados em 33 países nas américas (AYRES, 2016, PETERSEN et al., 2016). A prevalência global exata não pode ser estimada devido a ausência de um protocolo padronizado (GOURINAT et al., 2015).

Em relação aos casos de SCZ, também houve uma queda na incidência após a epidemia de 2015-2016, sendo o ano de 2016 o ano com mais casos notificados. Em 2015 foram notificados 4.125 casos (953 confirmados); 8.588 em 2016 (1.940 confirmados); 2.658 em 2017 (362 confirmados); 1.731 em 2018 (193 confirmados); 1.513 em 2019 (102 confirmados) e 1.017 em 2020 (41 confirmados). Até o ano de 2019 a região

nordeste era a região com a maior incidência de casos de SCZ confirmados seguida pela região sudeste com 2.212 e 730, respectivamente. Em 2020 a região sudeste foi a região com mais casos de SCZ confirmados (21 casos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Nos anos de 2015-2020 foram confirmados 396 óbitos de crianças expostas ao ZIKV durante a gestação e que nasceram com SCZ, tendo os anos de 2015 e 2016 os anos com mais óbitos com 98 e 2012, respectivamente. A região nordeste foi a que mais apresentou óbitos devido a SCZ em todos os anos, mesmo apresentando menos casos em 2020, a mortalidade infantil pela síndrome continua sendo a maior entre as regiões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Estudos realizados nas principais regiões afetadas pelo ZIKV mostram que o perfil sociodemográfico das mães que foram infectadas pelo ZIKV durante a gestação é de mulheres pobres, jovens, pouco escolarizadas, solteiras e desempregadas, muitas dessas mães relataram que perderam seus empregos após o nascimento de seus bebês com SCZ (DINIZ, 2016; FREITAS et al., 2019).

2.8 MEDIDAS DE CONTROLE E PREVENÇÃO

Diferente do vírus da febre amarela que possui uma vacina como uma forma de prevenção, o ZIKV não possui até o momento uma vacina que possa ser usada na população (LAZEAR; DIAMOND, 2016). Sendo assim, existem algumas estratégias que podem ser usadas para controlar e prevenir a infecção por ZIKV.

Como medida de prevenção primária, pode-se destacar o controle do *A. aegypti* com o uso de roupas adequadas e uso de repelentes, essas medidas devem ser tomadas em todos os lugares, mas principalmente por mulheres que vivem em lugares endêmicos. Deve-se levar em consideração o hábito do vetor que tem uma preferência diurna e depende da luz e temperaturas mais elevadas (BRASIL, 2020).

Destaca-se a importância dos agentes governamentais no combate e controle do mosquito *Aedes*, é importante que sejam realizadas atividades educativas em saúde e também em relação a infecção pelo ZIKV e suas consequências para toda a população, principalmente para aquelas mais vulneráveis a infecção pelo ZIKV e visitas de agentes de saúde para verificar se os terrenos estão limpos e sem água parada para evitar a proliferação do mosquito vetor (FIGUEIREDO et al., 2013 FRANÇA et al., 2017). É importante que haja limpeza regular de terrenos baldios e coleta de lixo de forma regular

em bairros e comunidades o que evita que o mosquito se reproduza naquelas regiões (CESARINO et al., 2014; FRANÇA et al., 2017).

Existem estratégias de controle biológicos para a população dos vetores que tem se mostrados promissoras, essas estratégias estão usando a bactéria *Wolbachia pipiensis* que impede a eclosão dos ovos postos pelas fêmeas do *A. aegypti* (O'NEILL, 2018; SERBUS et al., 2008, DUTRA et al., 2016; CARAGATA et al., 2019).

Como há evidências da transmissão sexual do ZIKV é essencial sempre reforçar a necessidade do uso de preservativos tanto femininos quanto masculinos para evitar uma possível exposição vetorial ou sexual, principalmente quando há viagens para áreas que possuem um alto grau de transmissão (DUARTE et al., 2021).

Em relação as mulheres grávidas ou em idade fértil é recomendado também o uso de preservativo quando há uma relação com homens que estão voltando de áreas onde a transmissão do ZIKV está ativa, para que não haja transmissão do vírus para a mulher e caso a mesma estiver gestante e se infecte não haja transmissão vertical para o bebê (D'ORTENZIO, 2016).

2.9 INDICADORES DE SAÚDE E DALY

Em 1950, a Organização das Nações Unidas formou um comitê para proposição e adoção de indicadores de saúde que expressassem as condições de saúde de uma população, incluindo condições demográficas e socioeconômicas (LAURENTI; 2005). As medidas de saúde são denominadas indicadores de saúde, esses indicadores avaliam o nível de vida de uma população e também ajudam os governantes a tomarem medidas de proteção e controle (MEDRONHO et al., 2009).

Os indicadores de saúde são medidas que podem ser contadas ou calculadas que refletem a situação de saúde de um indivíduo ou população. Os indicadores de saúde mais usados pelos pesquisadores são os indicadores de mortalidade e morbidade. Contudo, existem indicadores que expressam medidas de morbidade e mortalidade em um único valor (MEDRONHO et al., 2009).

Muitas decisões nos setores de saúde são tomadas com base em evidências de quantificação da carga de uma doença. Essa quantificação auxilia na compreensão da situação de saúde, na identificação de grupos de risco e também na avaliação da situação de saúde ao longo do tempo. Por meio dessas quantificações é possível que sejam propostas intervenções para a melhoria da situação de saúde de uma população, bem

como avaliar o impacto e a relação custo-eficácia das intervenções (DEVLEESSCHAUWER et al., 2014 e YOON et al., 2016).

Criado no início de 1990, o DALY (Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade – *Disability Adjusted Life Years*), agrega medidas de morbidade e mortalidade em um único valor, e foi desenvolvido para calcular a carga global da doença (GBD – *global burden of disease*) nas populações (ALMEIDA, 2000). Sendo assim, o DALY expressa os anos de vida perdidos por morte prematura e os anos de vida vividos com uma deficiência causada por uma doença, ou seja, um DALY é o equivalente a um ano de vida saudável perdido (MURRAY et al., 1997).

Estudos sobre Carga Global da Doença (GBD) mostraram-se importantes na de ciências da saúde, pois a partir desses estudos foi possível fazer comparações de perdas de saúde ocorridas por doenças, lesões ou algum fator de risco, essas comparações podem ser feitas entre populações de diferentes sexos ou idades em determinadas fases da história (MARINHO et al., 2016).

Para que seja possível calcular o total de DALY para uma determinada população, primeiro deve-se estimar os anos de vida perdidos por morte prematura (YLL) e depois os anos vividos com deficiência grave causado por uma doença (YLD), ao final há a soma de ambos os valores que vão estimar o valor do DALY para a população em estudo (MURRAY et al., 1997 e MURRAY et al., 2001).

Partindo do princípio que o GBD procura medidas que possam ser comparadas entre populações o DALY possui uma característica de ser igualitário, ou seja, não leva em consideração medidas socioeconômicas, raça, escolaridade, sendo assim, as únicas características que devem ser levadas em consideração na hora de calcular o DALY são a idade e sexo dos indivíduos, pois esses possuem expectativas de vida que diferem entre populações (ALMEIDA, 2000 e MURRAY et al., 1997). Dados publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019 mostra que no Brasil a expectativa de vida para homens é de 73,1 anos para homens e 80,1 anos para mulheres.

Para que o DALY seja calculado é necessário saber os valores de morbidade e mortalidade da doença em questão. Os valores de morbidade são quantificados através de YLDs, para isso precisamos multiplicar os valores de casos incidentes pela duração da doença e o peso da deficiência. Os casos de mortalidade são quantificados por YLLs e são calculados multiplicando o número de mortes pela expectativa de vida na idade da morte (DEVLEESSCHAUWER et al., 2014, YOON et al., 2016, MURRAY 1997).

Existem dois relatos na literatura que estimam a carga da doença devido à microcefalia associado ao ZIKV (ALFARO-MURILO et al., 2016; MORA-SALAMANCA et al., 2020). O primeiro estudo foi realizado por Alfaro-Murilo et al. (2016) esse estudo estimou que 29,95 DALY foram perdidos para cada caso de microcefalia. Outro estudo realizado por Mora-Salamanca et al. (2020) mostrou um valor bem abaixo do descrito no primeiro estudo, sendo de 9,48 DALY perdidos por caso. Essa diferença de valores pode ser explicada devido aos diferentes parâmetros utilizados pelos autores para estimar os DALY.

O DALY também foi utilizado para avaliar a carga da síndrome de Guillain Barré decorrente do ZIKV (WACHIRA et al., 2021). Os resultados deste estudo mostraram que o ano de 2016 foi o ano com maior valor de DALY, sendo estimado em 7.588,49 DALYs. Um fato que pode ter contribuído para o alto índice é que no ano de 2016 o número de internações e óbitos por SGB pode ter contribuído para o valor alto de DALY (WACHIRA et al., 2021).

Foi realizado na Europa um estudo que estimou a carga global da doença para anomalia congênita, com base nos dados obtidos pela rede de registros de anomalias congênitas com base na população na Europa, foi observado que a prevalência do total de casos de anomalia congênita nos 11 países incluídos no estudo foi de 26,9 por 1.000 nascimentos. Também foi observado no estudo que a mortalidade infantil por anomalia congênita possui uma prevalência maior nos países quando a prevalência de natimortos e interrupção da gravidez por anomalia fetal é menor (BOYLE et al., 2018).

2.10 ASSISTÊNCIA SOCIAL E PREVIDENCIÁRIA PARA CRIANÇAS COM SCZ

Existe benefício instituído pela Lei Orgânica da Assistência Social (LOAS) nº 8.742/931 nomeada como Benefício de Prestação Continuada (BPC), que garante um salário mínimo para pessoas com deficiência e idosos que não possuem condições próprias de se manterem ou família que os sustentem (BRASIL, 1993). Para que se tenha esse benefício é necessário que a renda familiar per capita da família seja de no máximo $\frac{1}{4}$ de salário-mínimo e tenha a comprovação de deficiência ou idade superior a 65 anos (PEREIRA et al., 2017).

Esse benefício é concedido e avaliado pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) e a pessoa com deficiência passa por avaliação médica e social o que garante o

reconhecimento da deficiência e a interação do sujeito com sua família e sociedade que ele está inserido (FARIAS; BUCHALLA, 2005; DI NUBILA et al., 2011; PEREIRA et al., 2017).

Em abril de 2020 foi sancionada a Lei nº 13.985 que garante o valor de um saláriomínimo mensal para crianças com SCZ que nasceram entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019, esse benefício é vitalício e intransferível, não dá direito a 13º salário ou pensão por morte (Ministério do Trabalho e Previdência, 2021).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a carga da doença devido síndrome congênita associada ao Zika vírus no Brasil, durante os anos de 2015 – 2020.

3.2 Objetivos específicos

- a) Calcular a incidência e prevalência de SCZ por unidades de federação entre 2015-2020;
- b) Calcular a mortalidade específica de SCZ por unidades de federação entre 2015-2020;
- c) Calcular o DALY de SCZ por unidades de federação entre 2015-2020;
- d) Verificar a associação entre os indicadores de morbimortalidade, incluindo o DALY, e indicadores socioeconômicos.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo, local e período da pesquisa

Este trabalho trata-se de um estudo ecológico que foi realizado com dados secundário de abrangência nacional, que compreende dados de 2015 a 2020 referentes à síndrome congênita do ZIKV (SCZ).

4.2 População do estudo

Foram incluídos no estudo todos os casos confirmados de SCZ notificados ao Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia) nos anos de 2015-2020 e todos os óbitos por SCZ nos anos de 2015-2020.

De acordo com o Ministério da Saúde, a definição de caso confirmado de SCZ é:

“conjunto de anomalias congênitas que podem incluir alterações visuais, auditivas e neuropsicomotoras que ocorrem em indivíduos (embriões ou fetos) expostos à infecção pelo vírus Zika durante a gestação” (Saúde de A a Z, p.1).

Casos suspeitos e prováveis não foram incluídos no estudo.

4.2 Dados do estudo

Este estudo foi fundamentado em dados secundários das notificações de SCZ reportadas ao RESP-Microcefalia. Como o RESP-Microcefalia estava indisponível na ocasião da coleta de dados (fevereiro a março de 2021), os dados foram solicitados diretamente ao Núcleo de Governança de Dados do Ministério da Saúde, que disponibilizou os seguintes dados: total de casos notificados, total de casos confirmados, casos em investigação, casos prováveis, descartados, inconclusivos, excluídos, óbitos e abortos. Dados que seriam os mesmos disponíveis no site.

Dados sobre o total de nascidos vivos para cada ano foram extraídos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Os dados socioeconômicos incluídos no estudo foram obtidos no DATASUS, sendo: taxa de analfabetismo, coeficiente de Gini, renda *per capita*, serviços de coleta de lixo, instalação sanitária, domicílios particulares. Devido a pandemia do COVID-19 não houve coleta do Censo Demográfico

pela equipe do IBGE em 2020, sendo assim, os dados disponíveis no DATASUS e usadas no estudo são referentes ao Censo Demográfico de 2010 (IBGE, 2010).

4.3 Organização e análise dos dados

Tabelas de distribuição de frequências e gráficos foram utilizados para descrever as variáveis em estudo. A incidência, prevalência e mortalidade foram calculadas da seguinte forma:

$$\text{Incidência} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ total de casos novos de SCZ no ano}}{\text{n}^{\circ} \text{ total de nascidos vivos no ano}} \times 1.000$$

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ total de casos existentes no ano de SCZ} - \text{óbitos por SCZ do ano anterior}}{\text{n}^{\circ} \text{ total de nascidos vivos do ano}} \times 1.000$$

$$\text{Mortalidade} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ total de óbitos por SCZ no ano}}{\text{n}^{\circ} \text{ total de nascidos vivos no ano}} \times 1.000$$

A carga da doença foi expressa por meio do DALY. Inicialmente, foram calculados os anos de vida perdidos por morte prematura (YLL) e os anos vividos com deficiência grave (YLD). A expectativa de vida média ao nascer utilizada no estudo foi de 76,6 anos (IBGE, 2019), pois não foi levada em consideração o sexo dos casos no estudo.

$$YLL = \text{n}^{\circ} \text{ de óbitos por SCZ no ano} \times \text{expectativa de vida média ao nascer}$$

Para o cálculo de YLD é necessário o valor do peso da deficiência e tempo de duração da doença. Até o momento de realização deste estudo não havia descrito na literatura o valor do peso/carga de deficiência para a SCZ e nem para a duração da doença. Por isto, utilizamos o valor adotado por More-Salamanca et al. (2020) para o cálculo desta métrica ao estimar o DALY para a microcefalia associado ao ZIKV na Colômbia, que é de 0,16. Este valor foi descrito por Salomon et al. (2015) e Alfaro-Murillo et al. (2016) e refere-se ao peso de deficiência para a deficiência intelectual grave. Para o tempo de duração da doença utilizamos o valor de 35 anos que foi proposto por Honeycutt et al.

(2004) e também refere-se à duração da deficiência intelectual (retardo mental) e foi utilizado no cálculo do DALY na Colômbia. O YLD foi estimado da seguinte forma:

$$YLD = n^{\circ} \text{ de casos incidentes de SCZ no ano} \times \text{duração da doença} \\ \times \text{peso da deficiência}$$

Por fim, o DALY foi calculado somando-se o YLL e YLD.

$$DALY = YLL + YLD$$

As associações entre os indicadores de saúde estimados no estudo (prevalência, incidência, mortalidade específica e DALY) e as variáveis socioeconômicas foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman, uma vez que o pressuposto de normalidade das variáveis, verificado pelo teste de Shapiro-Wilk, não foi atendido.

As análises foram realizadas no software R versão 4.0.4, considerando o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

4.5 Aspectos éticos

Este estudo foi totalmente fundamentado em dados secundários de domínio público que são disponibilizados nos sistemas de informações oficiais do Ministério da Saúde e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e, portanto, dispensa a necessidade apreciação ética.

5. RESULTADOS

5.1 Medidas de incidência e prevalência de SCZ

De 2015 a 2020 foram confirmados 3.591 casos de SCZ no Brasil, com incidência de 44,03 casos por 1.000 nascidos vivos e prevalência de 82,14 casos por 1.000 nascidos vivos.

No Brasil, a taxa de incidência estimada de SCZ foi maior no ano de 2016 com 24,15 casos por 1.000 nascidos vivos e menor em 2020 com 0,41 casos por 1.000 nascidos vivos. A Região Nordeste mostrou-se predominante em relação as outras regiões, apresentando as maiores estimativas de incidência por 1.000 nascidos vivos nos anos de 2015 (9,73), 2016 (12,59), 2017 (1,54), 2018 (1,27) e 2019 (0,61). A região predominante no ano de 2020 foi a Região Norte com 0,12 casos por 1.000 nascidos vivos. As regiões menos afetadas pela SCZ variaram com o passar dos anos, entre Centro-Oeste, Norte, Sudeste e Sul. Em 2015, 2016 e 2017 a região Sul foi a menos afetada apresentando resultados como 0,012, 0,3 e 0,14 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente. Em 2018 as regiões Centro-Oeste, Norte e Sul apresentaram os mesmos resultados com 0,18 casos por 1.000 nascidos vivos. Em 2019 a região Sudeste foi a menos afetada com uma estimativa de 0,06 casos por 1.000 nascidos vivos. E em 2020 a região Sudeste e Sul foram as menos afetadas com 0,07 e 0 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente.

A tabela 1 apresenta as medidas de incidência e prevalência de SCZ e seus respectivos desvios-padrão para o período acumulado 2015-2020 e as figuras 1 e 2 ilustram a variabilidade destas medidas para as regiões. É possível observar que há uma grande variabilidade da incidência entre as regiões. Esses resultados mostram que em três delas a mediana está entre 0,94 e 1,11 (Centro-Oeste, Sudeste e Norte), indicando que há baixa variabilidade entre elas, quando comparado com as regiões Nordeste e Sul. A região Nordeste apresentou valores de incidência muito acima das demais regiões durante o período do estudo, sendo a sua maioria entre 4,19 e 1,39 casos por 1.000 nascidos vivos. Em contraponto, a região Sul apresentou as menores estimativas de incidência e a menor dispersão em torno da mediana, sendo portanto, a região com maior homogeneidade. Destaca-se ainda a presença de *outliers* na região Nordeste, o que é justificado pelos dois estados que apresentam incidência menor em relação aos demais estados da região.

Ao avaliar a taxa de incidência por estados, nos anos de 2016 e 2019, Piauí apresentou a maior taxa de incidência com 1,76 e 0,25 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente. O Estado do Amazonas também apresentou as maiores taxas de incidência em 2 anos: 2017 e 2020, com 1,62 e 0,08 por 1.000 nascidos vivos, respectivamente. Em 2015 e 2018 as maiores taxas de incidência foram maiores nos estados de Pernambuco (2,25 casos por 1.000 nascidos vivos) e Alagoas (0,41 casos por 1.000 nascidos vivos). Estes dados estão dispostos na tabela 2.

A prevalência de SCZ em 2016 foi estimada em 33,23 casos por 1.000 nascidos vivos sendo a maior entre todos os anos, em 2020 foi de 1,49 casos por 1.000 nascidos vivos sendo a menor estimativa. Analisando as medidas por região observamos que a região Nordeste apresentou as maiores estimativas de prevalência dentro dos 6 anos estudados, sendo o ano de 2016 o mais acometido (22,24 casos por 1.000 nascidos vivos). Em 2015, 2016, 2017, 2018 e 2020 a região Sul apresentou a menor prevalência sendo 0,01, 0,32, 0,41, 0,39 e 0,07 casos por 1.000 nascidos vivos. No ano de 2019 a região Norte teve a menor estimativa de prevalência sendo 0,22 casos por 1.000 nascidos vivos (Tabela 2).

De modo análogo ao observado para a incidência, a análise da variabilidade da prevalência de SCZ entre as regiões demonstrou que a região Nordeste apresenta maior dispersão e a região Sul apresenta a menor dispersão (2,57 e 0,21 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente., as demais regiões apresentam valores médios entre 0,79 e 1,02 (Norte, Sudeste e Centro-Oeste), o que nos mostra que a mediana de variabilidade entre elas não é tão distinta. Assim como na incidência podemos observar a presença de *outliers* na região Nordeste, pois há dois valores que quando comparados a média de outros estados estão abaixo das demais.

Ao analisar esta medida por estados, o Piauí apresentou os maiores valores de prevalência nos anos de 2019 e 2020 (0,50 e 0,24 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente). Sergipe foi o estado com a maior prevalência em 2016 com 3,94 casos por 1.000 nascidos vivos; Amazonas em 2017 com 4,35 casos por 1.000 nascidos vivos e Alagoas em 2018 com 0,78 casos por 1.000 nascidos vivos (Tabela 2).

Foi possível observar que após a epidemia de 2015 e 2016 houve uma queda acentuada de casos de SCZ nos anos seguintes (Figuras 3 e 4). Todas as medidas de frequências segundo estados e ano estão dispostas na tabela 2.

Tabela 1- Medidas de incidência e prevalência de SCZ por 1.000 nascidos vivos e desvio padrão segundo regiões do Brasil, 2015-2020.

Região	Incidência	Desvio padrão	Prevalência	Desvio padrão
Centro-Oeste	4,45	0,89	4,11	0,82
Nordeste	26,24	2,62	23,14	2,31
Norte	7,40	0,92	5,56	0,69
Sudeste	3,78	0,75	0,33	0,66
Sul	0,73	0,18	0,65	0,16
Total	42,6	1,52	36,76	1,31

Figura 1- Box plot para incidência das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.

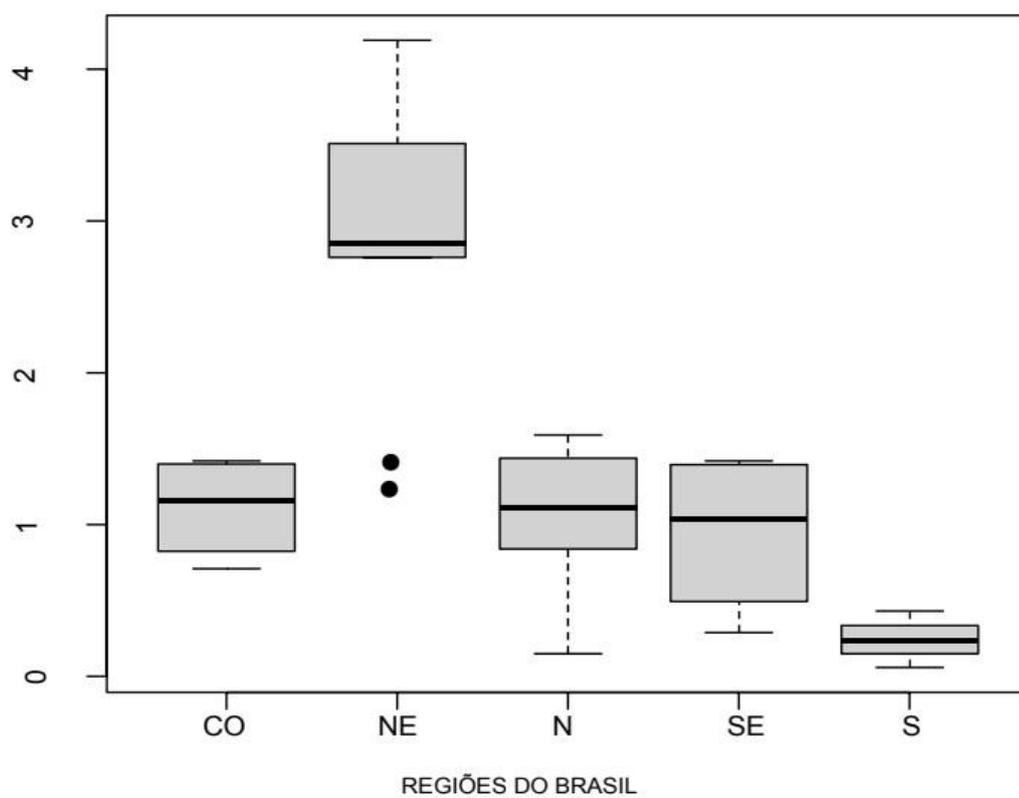


Figura 2- Box plot para prevalência das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.

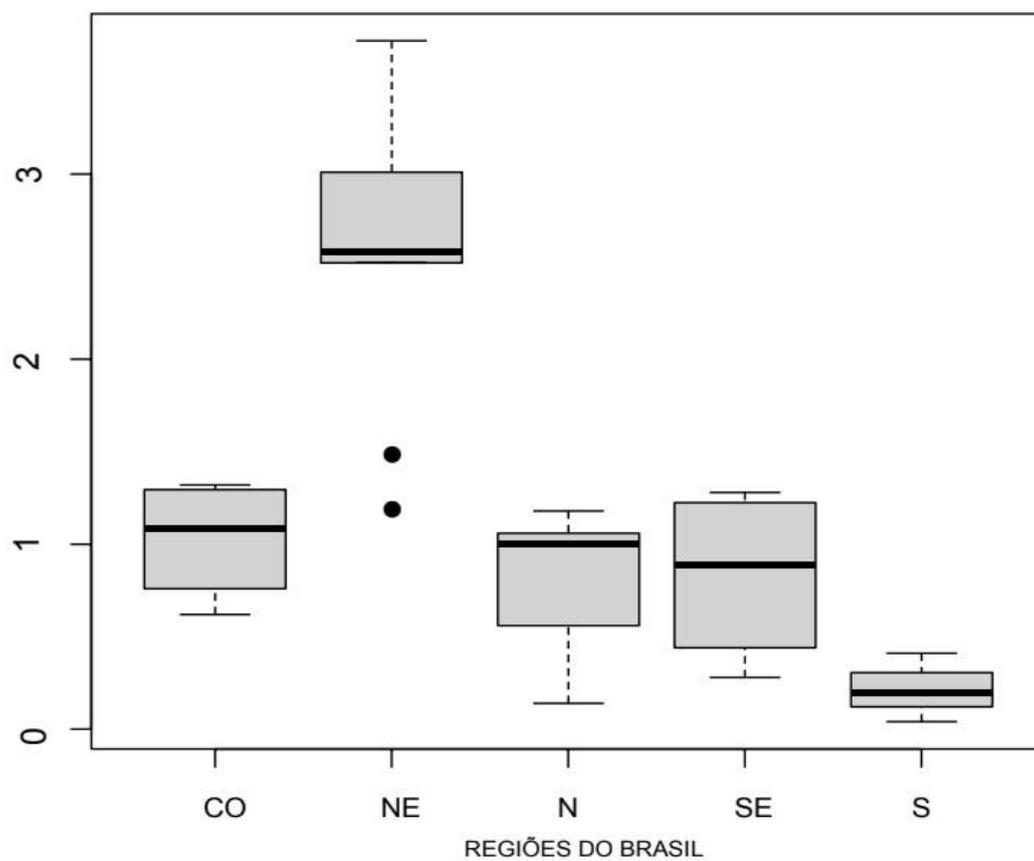


Figura 3 – Medidas de incidência para SCZ, Brasil, 2015 – 2020.

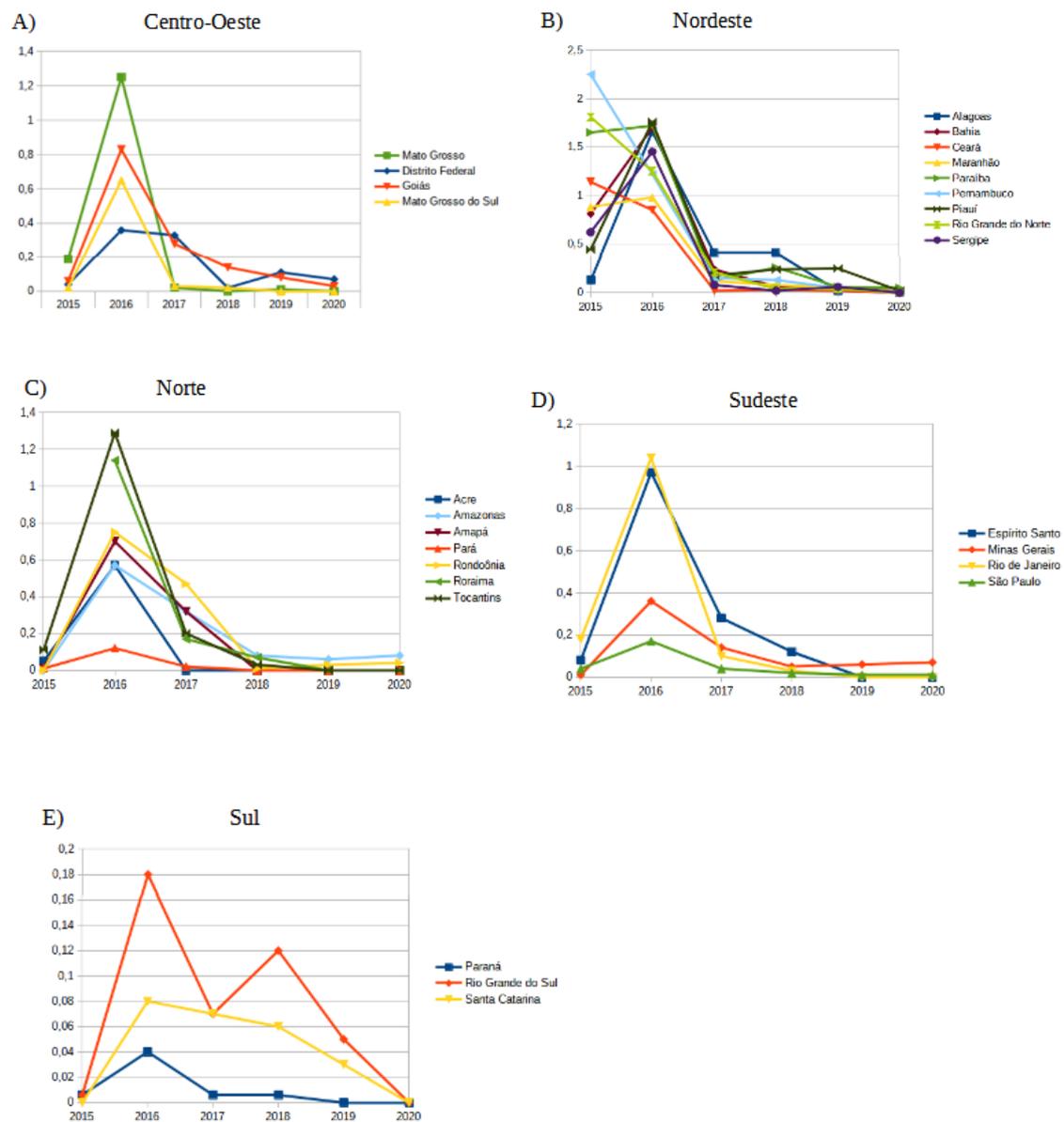


Figura 4 – Medidas de prevalência para SCZ, Brasil, 2015-2020.

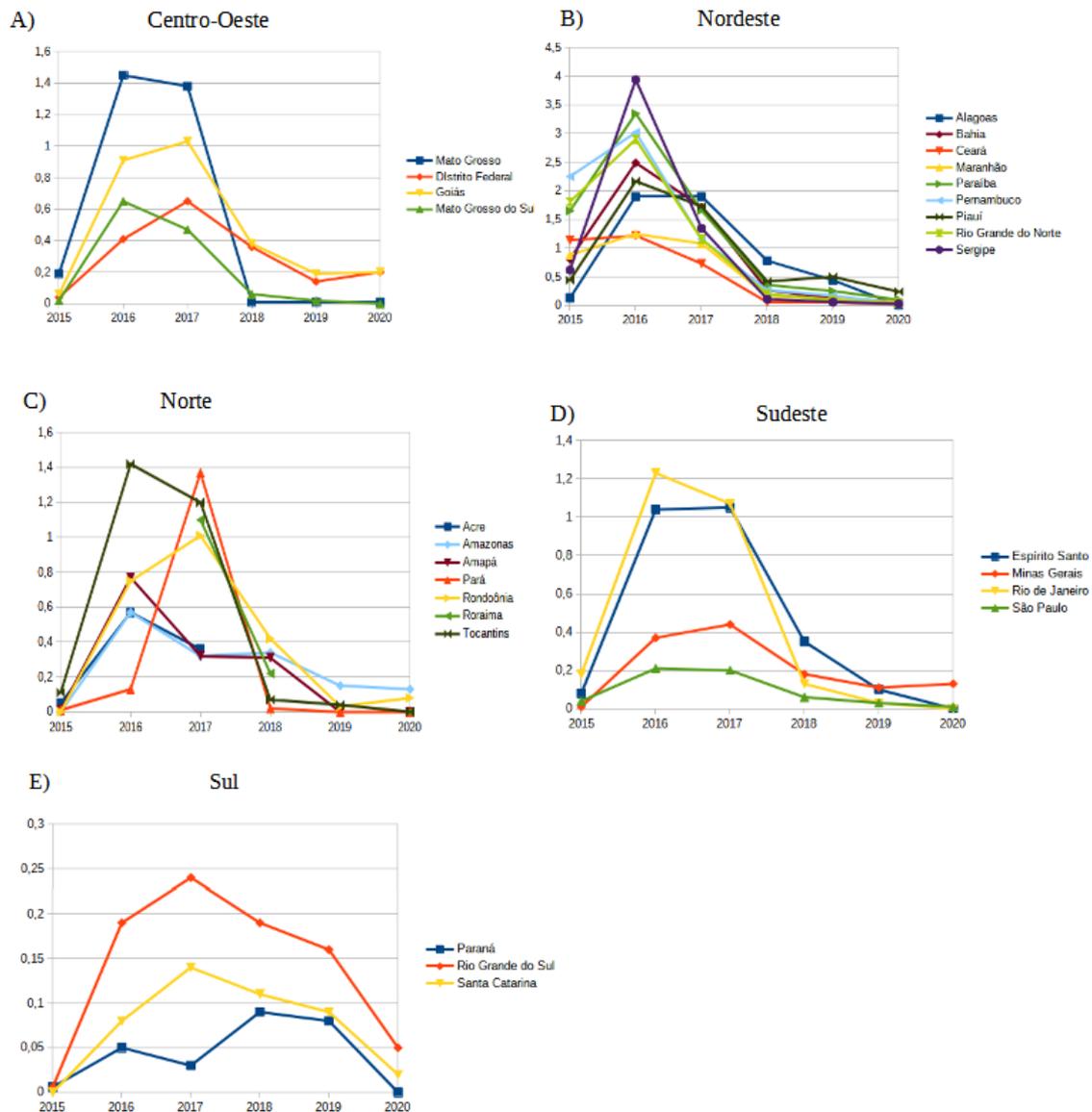


Tabela 2 – Medidas de frequência morbidade de mortalidade específica para SCZ por 1.000 nascidos vivos segundo ano, região e unidade federativa, Brasil, 2015-2020

Região/UF	Ano	Incidência	Prevalência	Mortalidade
CENTRO-OESTE	2015	0,31	0,31	0,02

Distrito Federal	2015	0,04	0,04	0
Goiás	2015	0,06	0,06	0
Mato Grosso do Sul	2015	0,02	0,02	0,02
Mato Grosso	2015	0,19	0,19	0
NORDESTE	2015	9,73	9,73	1,11
Alagoas	2015	0,13	0,13	0,02
Bahia	2015	0,81	0,81	0,04
Ceará	2015	1,14	1,14	0,18
Maranhão	2015	0,88	0,88	0,02
Paraíba	2015	1,65	1,65	0,11
Pernambuco	2015	2,25	2,25	0,24
Piauí	2015	0,44	0,44	0,06
Rio Grande do Norte	2015	1,81	1,81	0,38
Sergipe	2015	0,62	0,62	0,06
NORTE	2015	0,18	0,18	0,05
Acre	2015	0,05	0,05	0,05

Amazonas	2015	0	0	0
Amapá	2015	0,01	0,01	0
Pará	2015	0,01	0,01	0
Rondônia	2015	0	0	0
Roraima	2015	—	—	—
Tocantins	2015	0,11	0,11	0
SUDESTE	2015	0,31	0,31	0,02
Espirito Santo	2015	0,08	0,08	0,01
Minas Gerais	2015	0,01	0,01	0
Rio de Janeiro	2015	0,18	0,18	0,01
São Paulo	2015	0,04	0,04	0
SUL	2015	0,012	0,012	0
Paraná	2015	0,006	0,006	0
Rio Grande do Sul	2015	0,006	0,006	0
Santa Catarina	2015	0	0	0
TOTAL	2015	10,54	10,54	1,2

CENTRO-OESTE	2016	3,09	3,42	0,29
Distrito Federal	2016	0,36	0,41	0,04
Goiás	2016	0,83	0,91	0,07
Mato Grosso do Sul	2016	0,65	0,65	0,07
Mato Grosso	2016	1,25	1,45	0,11
NORDESTE	2016	12,59	22,24	1,31
Alagoas	2016	1,66	1,90	0,10
Bahia	2016	1,70	2,49	0,18
Ceará	2016	0,85	1,22	0,13
Maranhão	2016	0,98	1,25	0
Paraíba	2016	1,72	3,35	0,16
Pernambuco	2016	1,22	3,02	0,17
Piauí	2016	1,76	2,17	0,17
Rio Grande do Norte	2016	1,25	2,90	0,28
Sergipe	2016	1,45	3,94	0,12
NORTE	2016	5,14	6,75	1,48

Acre	2016	0,57	0,57	0,19
Amazonas	2016	0,57	0,57	0,02
Amapá	2016	0,70	0,77	0,32
Pará	2016	0,12	0,13	<0,01
Rondônia	2016	0,75	0,75	0,18
Roraima	2016	1,14	—	0,52
Tocantins	2016	1,29	1,42	0,25
SUDESTE	2016	2,54	2,85	0,29
Espirito Santo	2016	0,97	1,04	0,16
Minas Gerais	2016	0,36	0,37	0,06
Rio de Janeiro	2016	1,04	1,23	0,06
São Paulo	2016	0,17	0,21	0,01
SUL	2016	0,3	0,32	0,09
Paraná	2016	0,04	0,05	0,01
Rio Grande do Sul	2016	0,18	0,19	<0,01
Santa Catarina	2016	0,08	0,08	0,08

TOTAL	2016	23,66	35,58	3,46
CENTRO-OESTE	2017	0,66	3,53	0
Distrito Federal	2017	0,33	0,65	0
Goiás	2017	0,28	1,03	0
Mato Grosso do Sul	2017	0,03	0,47	0
Mato Grosso	2017	0,02	1,38	0
NORDESTE	2017	1,54	12,49	0,14
Alagoas	2017	0,41	1,90	0,03
Bahia	2017	0,24	1,72	0,02
Ceará	2017	0,02	0,73	0
Maranhão	2017	0,12	1,08	0,02
Paraíba	2017	0,13	1,66	0,03
Pernambuco	2017	0,15	1,16	<0,01
Piauí	2017	0,18	1,73	0
Rio Grande do Norte	2017	0,21	1,16	0,04
Sergipe	2017	0,08	1,35	0

NORTE	2017	1,5	5,68	0,55
Acre	2017	0	0,36	0
Amazonas	2017	0,32	0,32	0,32
Amapá	2017	0,32	0,32	0
Pará	2017	0,02	1,37	0
Rondônia	2017	0,47	1,01	0,07
Roraima	2017	0,17	1,10	0
Tocantins	2017	0,20	1,20	0,16
SUDESTE	2017	0,56	2,76	0,07
Espirito Santo	2017	0,28	1,05	0,05
Minas Gerais	2017	0,14	0,44	0,01
Rio de Janeiro	2017	0,10	1,07	<0,01
São Paulo	2017	0,04	0,20	<0,01
SUL	2017	0,14	0,41	<0,01
Paraná	2017	0,006	0,03	0
Rio Grande do Sul	2017	0,07	0,24	0,02

Santa Catarina	2017	0,07	0,14	0,02
TOTAL	2017	4,4	24,87	0,78
CENTRO-OESTE	2018	0,18	0,81	0,03
Distrito Federal	2018	0,02	0,36	0
Goiás	2018	0,14	0,38	0,03
Mato Grosso do Sul	2018	0,02	0,06	0
Mato Grosso	2018	0	0,01	0
NORDESTE	2018	1,27	2,64	0,15
Alagoas	2018	0,41	0,78	0,01
Bahia	2018	0,06	0,27	<0,01
Ceará	2018	0,03	0,06	<0,01
Maranhão	2018	0,08	0,17	0,02
Paraíba	2018	0,26	0,36	0,08
Pernambuco	2018	0,13	0,27	0,01
Piauí	2018	0,24	0,42	0
Rio Grande do Norte	2018	0,04	0,20	0

Sergipe	2018	0,02	0,11	0,02
NORTE	2018	0,18	1,38	0,03
Acre	2018	0	—	0
Amazonas	2018	0,08	0,34	0
Amapá	2018	0	0,31	0
Pará	2018	0	0,02	0
Rondônia	2018	<0,01	0,42	0,03
Roraima	2018	0,07	0,22	0
Tocantins	2018	0,03	0,07	0
SUDESTE	2018	0,22	0,72	0,01
Espirito Santo	2018	0,12	0,35	0,01
Minas Gerais	2018	0,05	0,18	<0,01
Rio de Janeiro	2018	0,03	0,13	<0,01
São Paulo	2018	0,02	0,06	<0,01
SUL	2018	0,18	0,39	0,01
Paraná	2018	0,006	0,09	0

Rio Grande do Sul	2018	0,12	0,19	0,01
Santa Catarina	2018	0,06	0,11	0
TOTAL	2018	2,03	5,94	0,23
CENTRO-OESTE	2019	0,20	0,36	0
Distrito Federal	2019	0,11	0,14	0
Goiás	2019	0,08	0,19	0
Mato Grosso do Sul	2019	0	0,02	0
Mato Grosso	2019	0,01	0,01	0
NORDESTE	2019	0,61	1,79	0,11
Alagoas	2019	0,02	0,44	0,02
Bahia	2019	0,06	0,12	<0,01
Ceará	2019	0,02	0,05	0
Maranhão	2019	0,05	0,11	0
Paraíba	2019	0,06	0,25	0,01
Pernambuco	2019	0,05	0,17	0,01
Piauí	2019	0,25	0,50	0,04

Rio Grande do Norte	2019	0,04	0,09	0
Sergipe	2019	0,06	0,06	0,03
NORTE	2019	0,09	0,22	0,01
Acre	2019	0	—	0
Amazonas	2019	0,06	0,15	0,01
Amapá	2019	0	0	0
Pará	2019	0	0	0
Rondônia	2019	0,03	0,03	0
Roraima	2019	0	—	0
Tocantins	2019	0	0,04	0
SUDESTE	2019	0,06	0,27	0,01
Espirito Santo	2019	0	0,10	0
Minas Gerais	2019	0,06	0,11	0,01
Rio de Janeiro	2019	0	0,03	0
São Paulo	2019	<0,01	0,03	0
SUL	2019	0,08	0,33	0,01

Paraná	2019	0	0,08	0
Rio Grande do Sul	2019	0,05	0,16	0
Santa Catarina	2019	0,03	0,09	0,01
TOTAL	2019	1,04	2,97	0,14
CENTRO-OESTE	2020	0,10	0,41	0
Distrito Federal	2020	0,07	0,20	0
Goiás	2020	0,03	0,2	0
Mato Grosso do Sul	2020	0	0	0
Mato Grosso	2020	0	0,01	0
NORDESTE	2020	0,08	0,6	0,01
Alagoas	2020	0	0	0
Bahia	2020	<0,01	0,07	0
Ceará	2020	0	0,02	0
Maranhão	2020	0,01	0,07	<0,01
Paraíba	2020	0,05	0,10	0,01
Pernambuco	2020	0	0,03	0

Piauí	2020	0,02	0,24	0
Rio Grande do Norte	2020	0	0,04	0
Sergipe	2020	0	0,03	0
NORTE	2020	0,12	0,21	0
Acre	2020	0	0	0
Amazonas	2020	0,08	0,13	0
Amapá	2020	0	0	0
Pará	2020	0	0	0
Rondônia	2020	0,04	0,08	0
Roraima	2020	0	0	0
Tocantins	2020	0	0	0
SUDESTE	2020	0,07	0,14	<0,01
Espirito Santo	2020	0	0	0
Minas Gerais	2020	0,07	0,13	<0,01
Rio de Janeiro	2020	0	0	0
São Paulo	2020	<0,01	0,01	0

SUL	2020	0	0,07	0
Paraná	2020	0	0	0
Rio Grande do Sul	2020	0	0,05	0
Santa Catarina	2020	0	0,02	0
TOTAL	2020	0,37	1,43	0,01

*-(traço) não há informações de valores para aquele estado

*0 (zero) valores baixos quase equivalentes a zero

5.2 MORTALIDADE

Durante o período do estudo, a mortalidade específica por SCZ foi de 12,35 óbitos por 1.000 nascido vivos. As medidas de mortalidade tiveram variabilidade entre os estados que foram mais acometidos sendo a região Nordeste com os maiores resultados nos anos de 2015 (1,11 óbitos por 1.000 nascidos vivos), 2018 (0,15 óbitos por 1.000 nascidos vivos), 2019 (0,11 óbitos por 1.000 nascidos vivos) e 2020 (0,01 óbitos por 1.000 nascidos vivos). A região Norte foi a mais acometida nos anos de 2016 (1,48 óbitos por 1.000 nascidos vivos) e 2017 (0,55 óbitos por 1.000 nascidos vivos). A região Sul foi a menos acometida em todos os anos mostrando medidas equivalentes a zero, assim como as regiões Sudeste e Centro-Oeste. A tabela 3 apresenta as medidas de mortalidade de SCZ e seus respectivos desvios-padrão para o período acumulado 2015-2020 e a figura 5 a variabilidade desta medida para as regiões. Em relação a mortalidade, todos os estados apresentam uma baixa variabilidade entre si. É possível observar que as regiões Nordeste e a região Norte apresentam variabilidade bem próximas quando nos referimos a mortalidade, ou seja, possuem valores homogêneos (0,33 e 0,25 respectivamente). A região Sul apresentou a menor variabilidade entre todas as regiões com uma média de 0,02. As regiões Centro-Oeste e Sudeste também mostram variabilidades bem próximas (0,08 e 0,10). Podemos observar *outliers* na região Nordeste, pois há um estado que apresentou valor de mortalidade acima da média dos demais estados da região.

Em 2015, a mortalidade específica foi de 1,27 óbitos por 1.000 nascidos vivos com o estado do Rio Grande do Norte apresentando a maior taxa deste ano (0,38 óbitos por 1.000 nascidos vivos). Em 2016 a estimativa bruta da taxa de mortalidade foi de 3,56 óbitos por 1.000 nascidos vivos, tendo o estado de Roraima com a maior estimativa (0,52 óbitos por 1.000 nascidos vivos). Em 2017 foi estimada uma taxa de 0,84 óbitos por 1.000 nascidos vivos e o estado do Amazonas foi o que apresentou a maior estimativa naquele ano (0,32 óbitos por 1.000 nascidos vivos). No ano de 2018 a taxa de mortalidade foi estimada em 0,29 óbitos por 1.000 nascidos vivos, com Paraíba sendo o estado com a maior taxa estimada (0,08 óbitos por 1.000 nascidos vivos). Em 2019 a taxa de mortalidade foi estimada em 0,16 óbitos por 1.000 nascidos vivos e em 2020 foi de 0,03 óbitos por 1.000 nascidos vivos (Figura 6).

Todos as estimativas para cada estado e ano estão presentes na tabela 2.

Tabela 3 - Mortalidade específica por SCZ por 1.000 nascidos vivos e desvio padrão segundo regiões do Brasil, 2015-2020.

Região	Mortalidade	Desvio padrão
Centro-Oeste	0,32	0,06
Nordeste	3,04	0,30
Norte	1,79	0,22
Sudeste	0,43	0,08
Sul	0,07	0,01
Total	5,65	0,20

Figura 5 - Box plot para mortalidade das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.

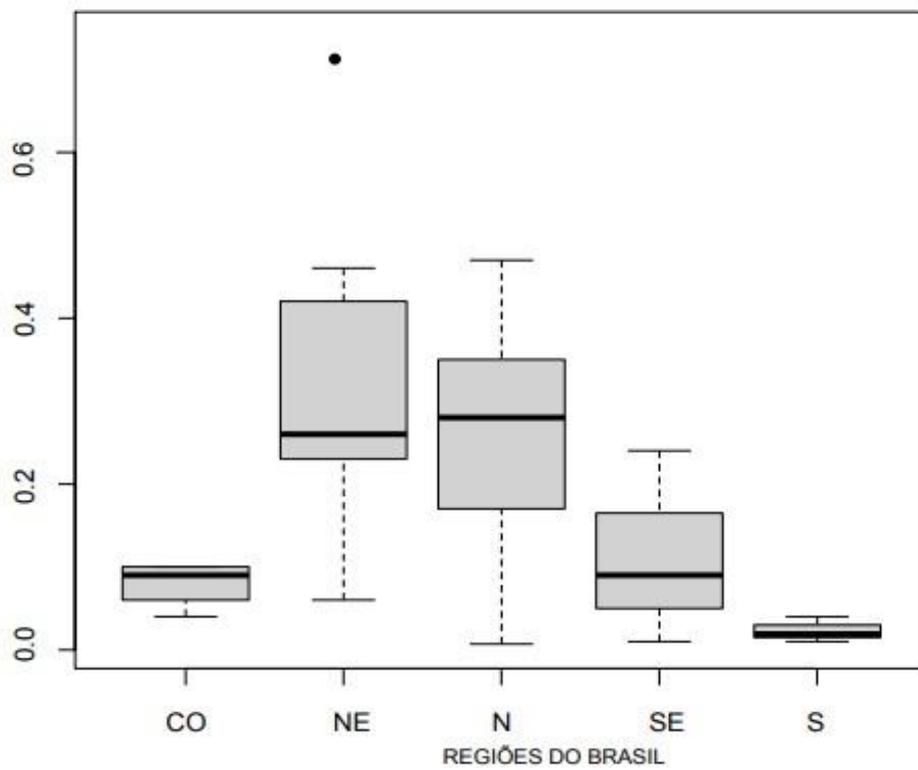
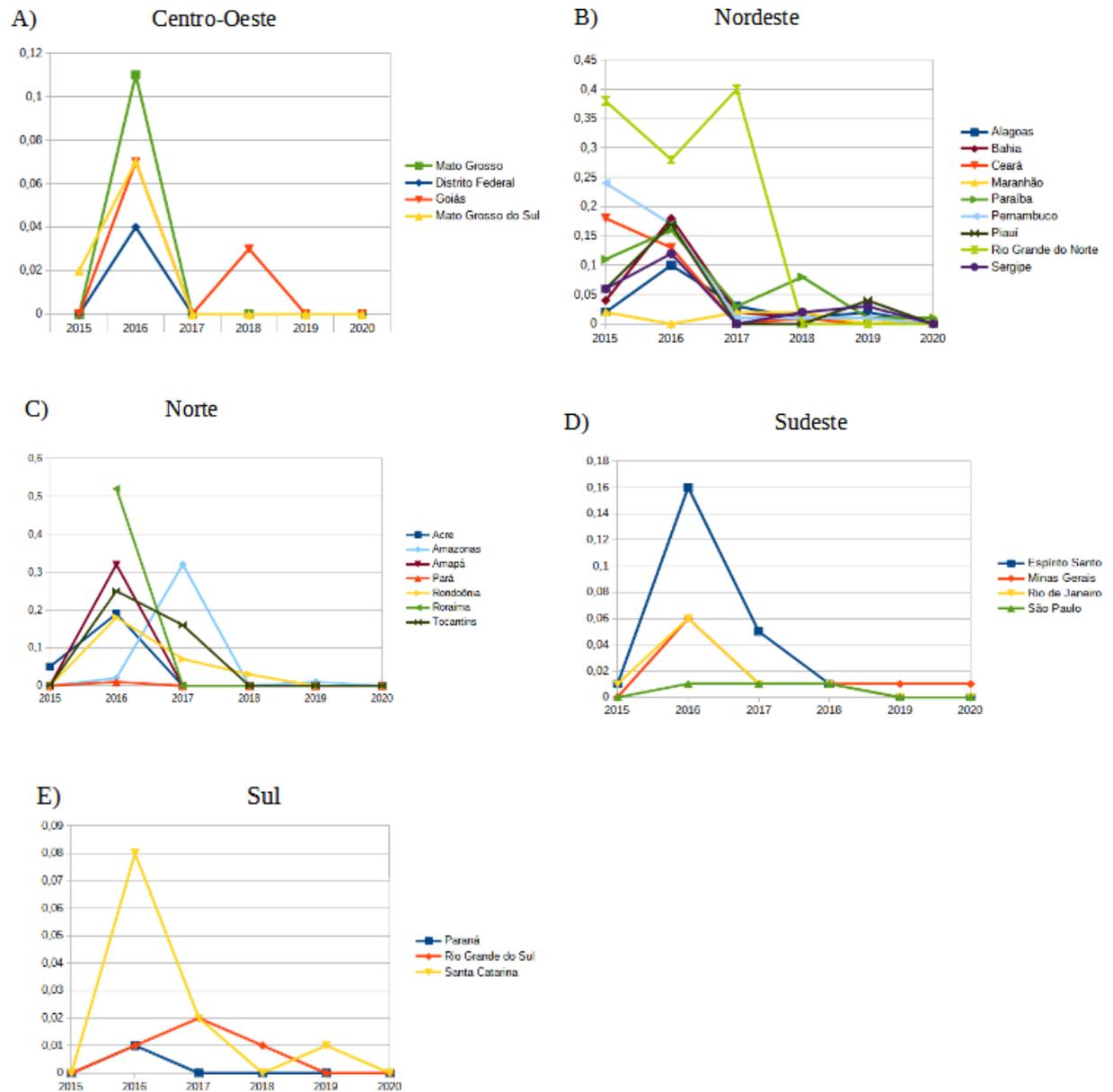


Figura 6 – Mortalidade específica por SCZ por 1.000 nascidos vivos segundo unidades federativas, Brasil, 2015 – 2020.



5.3 Anos de vida perdidos (YLL), anos vividos com deficiência (YLD) e DALY

Foi estimada uma perda de 30.027,44 DALYs no período de 2015 a 2020. Os YLL tiveram o valor de 30.027,2 e os YLD 0,24 do valor total do DALY. O ano de 2016 registrou a maior quantidade DALYs perdidos com uma perda de 16.239,33 DALYs. Em 2020 ocorreu a menor perda, com 229,8 DALYs (tabela 4). A tabela 5 apresenta as medidas de DALY para SCZ e seus respectivos desvios-padrão para o período acumulado 2015-2020 e a figura 8 ilustra variabilidade destas medidas para as regiões. É possível observar que há uma variação bem significativa quando comparamos a região Nordeste com as demais regiões, principalmente em relação a região Sul, que apresentou menores valores, menor dispersão e maior homogeneidade. As regiões Centro-Oeste e Norte apresentaram variabilidade e dispersão semelhantes.

Durante os 6 anos de análise, a região Nordeste foi a mais afetada sempre mantendo os maiores números de DALYs perdidos, sendo assim, os estados mais afetados estão concentrados nessa região. Durante os anos de 2016 e 2017, o estado da Bahia apresentou as maiores estimativas de DALYs perdidos com 2.757,60 e 459,60 respectivamente. Em 2015 foi o estado de Pernambuco com 2.221,41 DALYs perdidos e em 2018 o estado da Paraíba com 383 DALYs perdidos.

Apesar de a região Nordeste ter apresentado as maiores estimativas de DALYs perdidos, nos anos de 2019 e 2020 o estado que apresentou o maior resultado foi Minas Gerais que fica na região Sudeste com 306,4 e 76,6 respectivamente.

Tabela 4 – Valores de YLL, YLD e DALY para SCZ.

Região/UF	Ano	YLL	YLD	DALY
CENTRO-OESTE	2015	76,6	<0,01	76,6
Distrito Federal	2015	0	0	0
Goiás	2015	0	0	0

Mato Grosso do Sul	2015	76,6	0	76,6
Mato Grosso	2015	0	<0,01	<0,01
NORDESTE	2015	7.047,2	0,05	7.047,22
Alagoas	2015	229,8	0	229,8
Bahia	2015	766	<0,01	766
Ceará	2015	689,4	<0,01	689,4
Maranhão	2015	76,6	<0,01	76,6
Paraíba	2015	536,2	<0,01	536,2
Pernambuco	2015	2.221,4	0,01	2.221,41
Piauí	2015	229,8	<0,01	229,8
Rio Grande do Norte	2015	1.532	0,01	1.532,01
Sergipe	2015	766	<0,01	766
NORTE	2015	76,6	0	76,6
Acre	2015	76,6	0	76,6
Amazonas	2015	0	0	0
Amapá	2015	0	0	0
Pará	2015	0	0	0
Rondônia	2015	0	0	0

Roraima	2015	0	0	0
Tocantins	2015	0	0	0
SUDESTE	2015	306,4	<0,01	306,4
Espirito Santo	2015	76,6	0	76,6
Minas Gerais	2015	0	0	0
Rio de Janeiro	2015	229,8	<0,01	229,8
São Paulo	2015	0	0	0
SUL	2015	0	0	0
Paraná	2015	0	0	0
Rio Grande do Sul	2015	0	0	0
Santa Catarina	2015	0	0	0
TOTAL	2015	7.506,8	0,05	7.506,82
CENTRO-OESTE	2016	1.378,8	0,01	1.378,81
Distrito Federal	2016	153,2	<0,01	153,2
Goiás	2016	536,2	<0,01	536,2
Mato Grosso do Sul	2016	229,8	<0,01	229,8
Mato Grosso	2016	459,6	<0,01	459,6
NORDESTE	2016	8.809	0,07	8.709,07

Alagoas	2016	383	<0,01	383
Bahia	2016	2.757,6	<0,01	2.757,6
Ceará	2016	1.302,2	<0,01	1.302,2
Maranhão	2016	0	<0,01	0
Paraíba	2016	689,4	<0,01	689,4
Pernambuco	2016	1.761,8	<0,01	1.761,8
Piauí	2016	612,8	<0,01	612,8
Rio Grande do Norte	2016	995,8	<0,01	995,8
Sergipe	2016	306,4	<0,01	306,4
NORTE	2016	2.144,8	0,03	2.144,83
Acre	2016	229,8	<0,01	229,8
Amazonas	2016	153,2	<0,01	153,2
Amapá	2016	383	<0,01	383
Pará	2016	76,6	0	76,6
Rondônia	2016	383	<0,01	383
Roraima	2016	459,6	<0,01	459,6
Tocantins	2016	459,6	<0,01	459,6
SUDESTE	2016	3.600,2	0,01	3.600,21

Espirito Santo	2016	689,4	<0,01	689,4
Minas Gerais	2016	1.302,2	<0,01	1.302,2
Rio de Janeiro	2016	1.072,4	<0,01	1.072,4
São Paulo	2016	536,2	0	536,2
SUL	2016	306,4	<0,01	306,4
Paraná	2016	153,2	0	153,2
Rio Grande do Sul	2016	76,6	<0,01	76,6
Santa Catarina	2016	76,6	0	76,6
TOTAL	2016	16.239,2	0,12	16.139,32
CENTRO-OESTE	2017	0	<0,01	0
Distrito Federal	2017	0	<0,01	0
Goiás	2017	0	<0,01	0
Mato Grosso do Sul	2017	0	0	0
Mato Grosso	2017	0	0	0
NORDESTE	2017	1.225,6	<0,01	1.225,6
Alagoas	2017	153,2	<0,01	153,2
Bahia	2017	459,6	<0,01	459,6
Ceará	2017	0	0	0

Maranhão	2017	229,8	0	229,8
Paraíba	2017	153,2	0	153,2
Pernambuco	2017	76,6	0	76,6
Piauí	2017	0	<0,01	0
Rio Grande do Norte	2017	153,2	<0,01	153,2
Sergipe	2017	0	0	0
NORTE	2017	842,6	0,01	842,61
Acre	2017	0	0	0
Amazonas	2017	383	<0,01	383
Amapá	2017	0	0	0
Pará	2017	0	0	0
Rondônia	2017	153,2	<0,01	153,2
Roraima	2017	0	0	0
Tocantins	2017	306,4	<0,01	306,4
SUDESTE	2017	766	<0,01	766
Espirito Santo	2017	229,8	<0,01	229,8
Minas Gerais	2017	229,8	0	229,8
Rio de Janeiro	2017	153,2	0	153,2

São Paulo	2017	153,2	0	153,2
SUL	2017	229,8	0	229,8
Paraná	2017	76,6	0	76,6
Rio Grande do Sul	2017	0	0	0
Santa Catarina	2017	153,2	0	153,2
TOTAL	2017	3.064	0,03	3.064,03
CENTRO-OESTE	2018	229,8	<0,01	229,8
Distrito Federal	2018	0	0	0
Goiás	2018	229,8	0	229,8
Mato Grosso do Sul	2018	0	0	0
Mato Grosso	2018	0	0	0
NORDESTE	2018	1.149	<0,01	1.149
Alagoas	2018	76,6	<0,01	76,6
Bahia	2018	153,2	0	153,2
Ceará	2018	76,6	0	76,6
Maranhão	2018	229,8	0	229,8
Paraíba	2018	383	<0,01	383,0
Pernambuco	2018	153,2	0	153,2

Piauí	2018	0	<0,01	0
Rio Grande do Norte	2018	0	0	0
Sergipe	2018	76,6	0	76,6
NORTE	2018	76,6	<0,01	76,6
Acre	2018	0	0	0
Amazonas	2018	0	0	0
Amapá	2018	0	0	0
Pará	2018	0	0	0
Rondônia	2018	76,6	0	76,6
Roraima	2018	0	0	0
Tocantins	2018	0	0	0
SUDESTE	2018	306,4	<0,01	306,4
Espirito Santo	2018	76,6	0	76,6
Minas Gerais	2018	76,6	0	76,6
Rio de Janeiro	2018	76,6	0	76,6
São Paulo	2018	76,6	0	76,6
SUL	2018	153,2	<0,01	153,2
Paraná	2018	0	0	0

Rio Grande do Sul	2018	153,2	0	153,2
Santa Catarina	2018	0	0	0
TOTAL	2018	1.915	0,01	1.915,01
CENTRO-OESTE	2019	0	0	0
Distrito Federal	2019	0	0	0
Goiás	2019	0	0	0
Mato Grosso do Sul	2019	0	0	0
Mato Grosso	2019	0	0	0
NORDESTE	2019	612,8	<0,01	612,8
Alagoas	2019	76,6	0	76,6
Bahia	2019	76,6	0	76,6
Ceará	2019	0	0	0
Maranhão	2019	0	0	0
Paraíba	2019	76,6	0	76,6
Pernambuco	2019	153,2	0	153,2
Piauí	2019	153,2	<0,01	153,2
Rio Grande do Norte	2019	0	0	0
Sergipe	2019	76,6	0	76,6

NORTE	2019	76,6	0	76,6
Acre	2019	0	0	0
Amazonas	2019	76,6	0	76,6
Amapá	2019	0	0	0
Pará	2019	0	0	0
Rondônia	2019	0	0	0
Roraima	2019	0	0	0
Tocantins	2019	0	0	0
SUDESTE	2019	306,4	0	306,4
Espirito Santo	2019	0	0	0
Minas Gerais	2019	306,4	0	306,4
Rio de Janeiro	2019	0	0	0
São Paulo	2019	0	0	0
SUL	2019	76,6	0	76,6
Paraná	2019	0	0	0
Rio Grande do Sul	2019	0	0	0
Santa Catarina	2019	76,6	0	76,6
TOTAL	2019	1.072,4	<0,01	1.072,4

CENTRO-OESTE	2020	0	0	0
Distrito Federal	2020	0	0	0
Goiás	2020	0	0	0
Mato Grosso do Sul	2020	0	0	0
Mato Grosso	2020	0	0	0
NORDESTE	2020	153,2	0	153,2
Alagoas	2020	0	0	0
Bahia	2020	0	0	0
Ceará	2020	0	0	0
Maranhão	2020	76,6	0	76,6
Paraíba	2020	76,6	0	76,6
Pernambuco	2020	0	0	0
Piauí	2020	0	0	0
Rio Grande do Norte	2020	0	0	0
Sergipe	2020	0	0	0
NORTE	2020	0	0	0
Acre	2020	0	0	0
Amazonas	2020	0	0	0

Amapá	2020	0	0	0
Pará	2020	0	0	0
Rondônia	2020	0	0	0
Roraima	2020	0	0	0
Tocantins	2020	0	0	0
SUDESTE	2020	76,6	0	76,6
Espirito Santo	2020	0	0	0
Minas Gerais	2020	76,6	0	76,6
Rio de Janeiro	2020	0	0	0
São Paulo	2020	0	0	0
SUL	2020	0	0	0
Paraná	2020	0	0	0
Rio Grande do Sul	2020	0	0	0
Santa Catarina	2020	0	0	0
TOTAL	2020	229,8	<0,01	229,8

*0 (zero) valores baixos quase equivalentes a zero

Figura 7 – DALY para SCZ segundo unidades federativas, Brasil, 2015 – 2020.

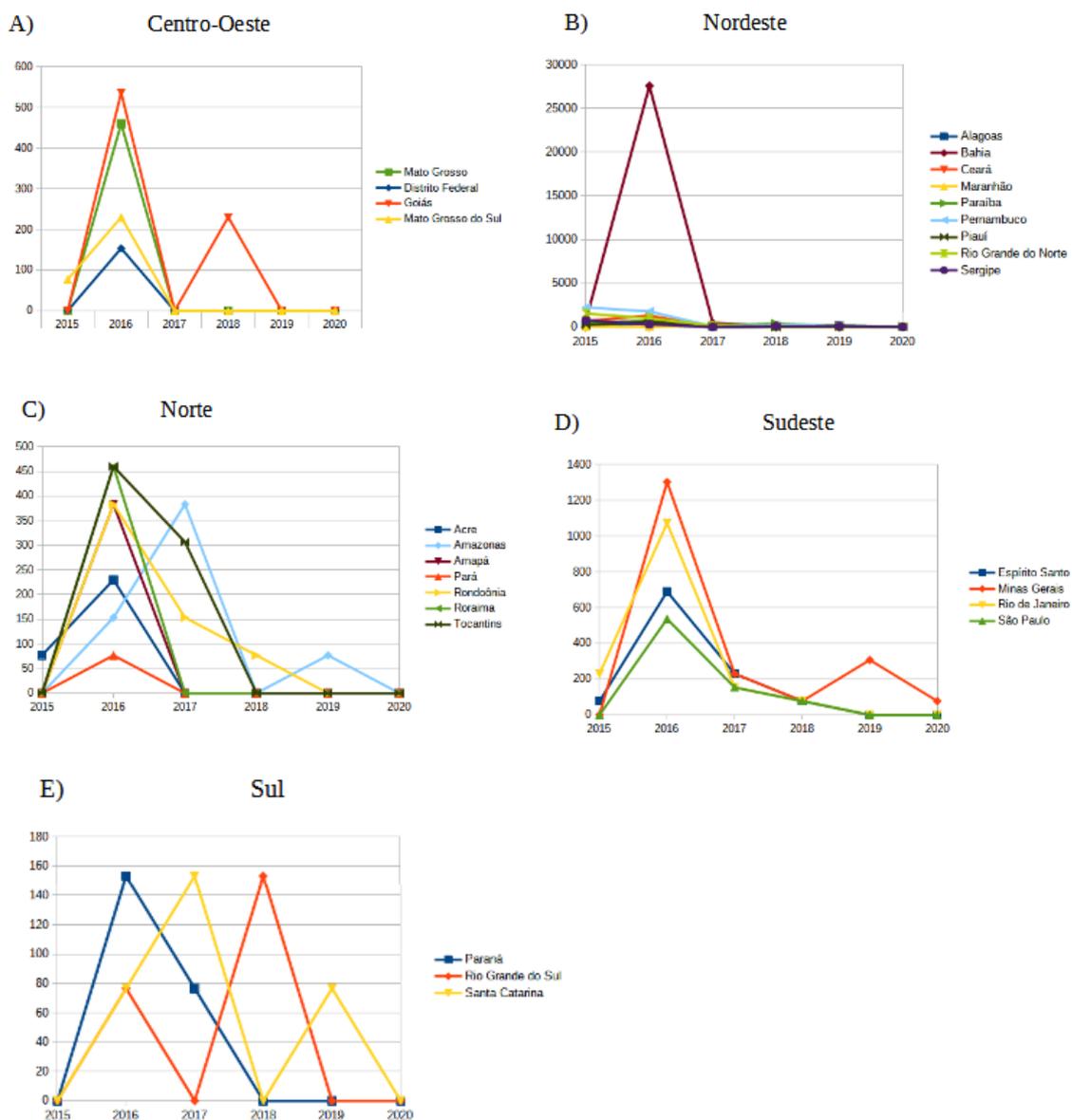
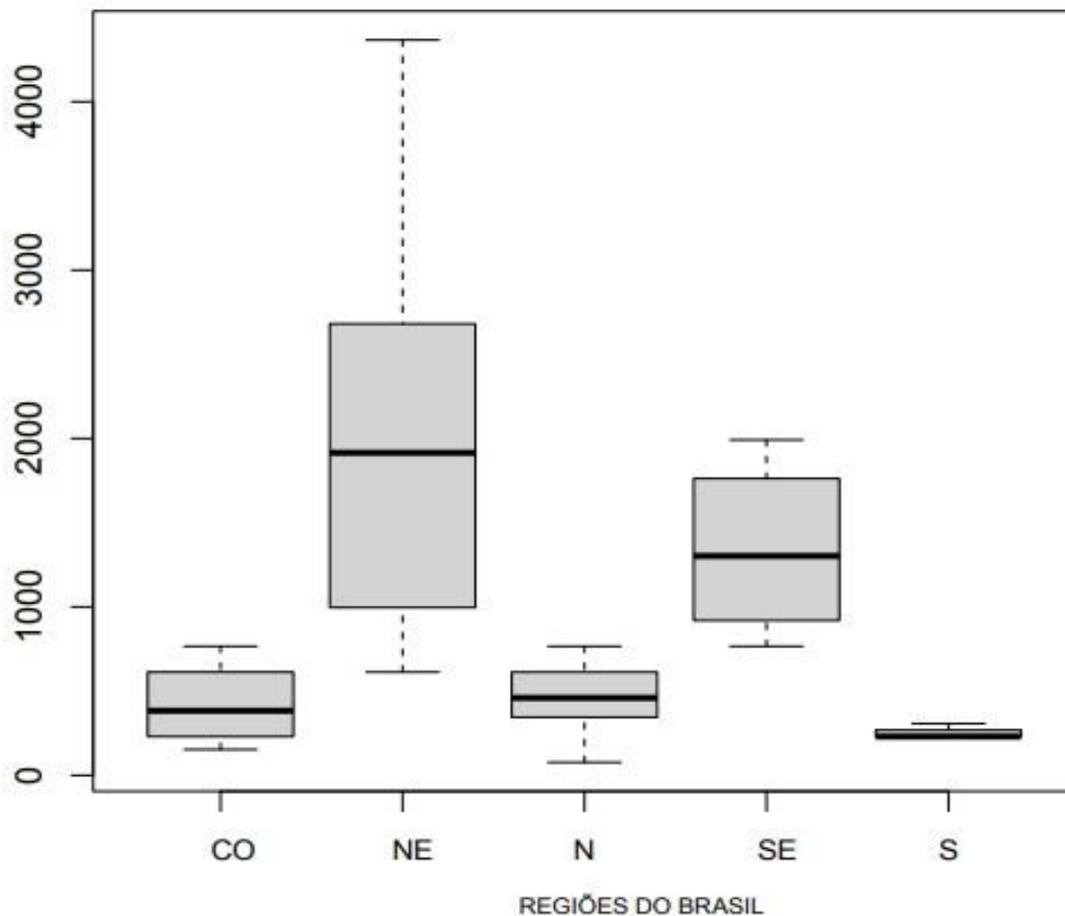


Tabela 5- DALYs e desvio padrão segundo regiões do Brasil, 2015-2020.

<u>Região</u>	<u>Resultado</u>	<u>Desvio Padrão</u>
Centro-Oeste	1.685,2	337,04
Nordeste	18.996,89	1.899,68
Norte	3.217,2	402,15
Sudeste	5.362	1.072,4
Sul	766	191,5
Total	30.027,29	1.072,40

Figura 8- Box plot para DALY das regiões brasileiras no período acumulado de 2015-2020.



5.4 Correlação entre os indicadores de saúde para SCZ e os indicadores socioeconômicos

Os resultados da análise de correlação entre os indicadores de saúde para SCZ e os indicadores socioeconômicos estão apresentados na tabela 6 e na figura 9, que apresenta a matriz de correlação e dispersão para estas análises. A incidência de SCZ apresentou correlação significativa com coeficiente de Gini ($\rho = 0,38$; p -valor = 0,04), renda *per capita* ($\rho = -0,49$; p -valor = $<0,01$) e coleta de lixo por serviço de limpeza ($\rho = -0,44$; p -valor = 0,02).

A prevalência teve correlação positiva com taxa de analfabetismo ($\rho= 0,64$ p -valor= $<0,01$), renda *per capita* ($\rho= -0,47$; p -valor = $0,01$) e coleta de lixo por serviço de limpeza ($\rho= -0,40$; p -valor = $0,03$).

Partindo para a mortalidade específica por SCZ, foram observadas correlações significativas com taxa de analfabetismo ($\rho= 0,59$; p -valor = $<0,01$), renda *per capita* ($\rho= -0,40$; p -valor = $<0,01$) e coleta de lixo por serviço de limpeza ($\rho= -0,40$; p -valor = $0,03$).

Por fim, o DALY apresentou correlação significativa com taxa de analfabetismo ($\rho= 0,50$; p -valor = $<0,01$) e com a proporção de residência que possuem instalação sanitária por fossa séptica ($\rho= 0,47$; p -valor = $0,01$).

Não foram observadas correlações significativas entre as medidas de SCZ e os indicadores socioeconômicos proporção de residências com esgoto encanado e proporção de residências com fossa rudimentar.

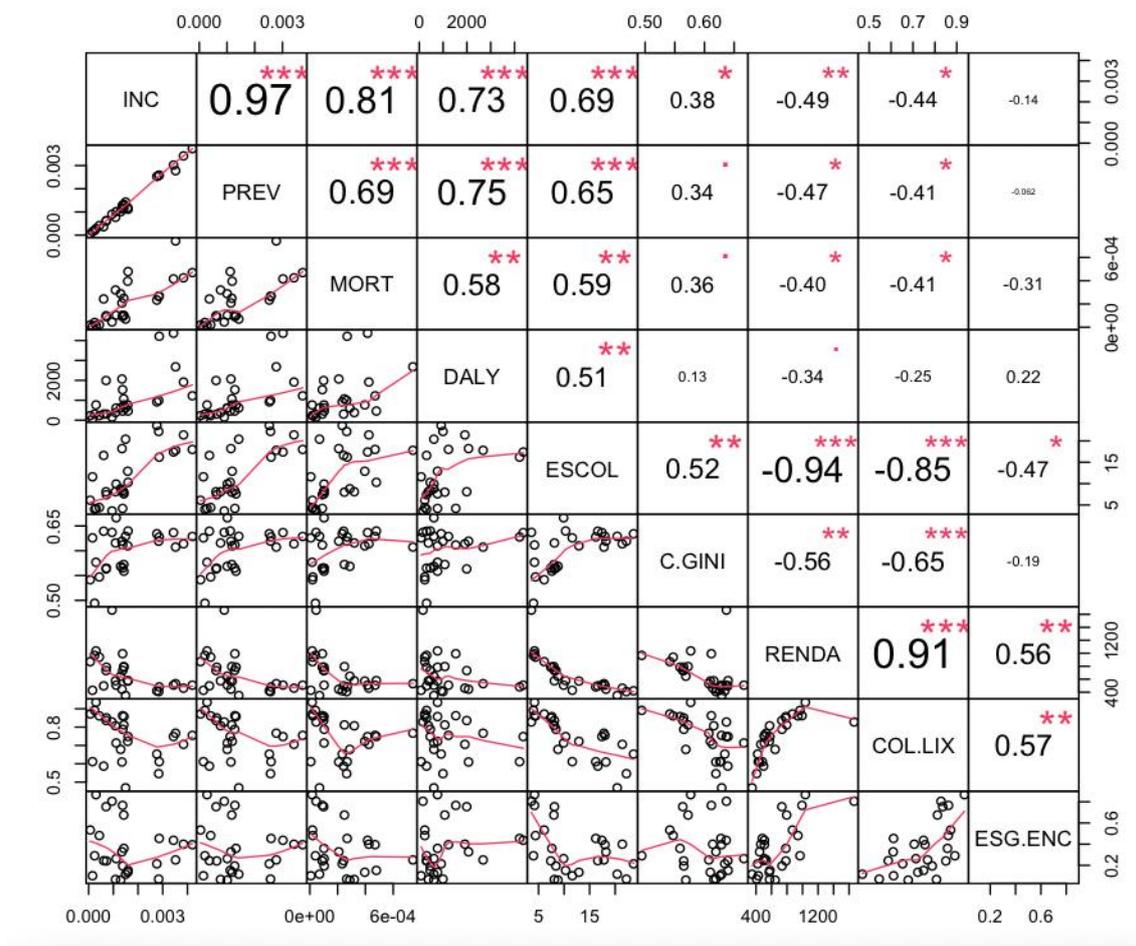
Partindo para interpretação desses resultados, em relação ao analfabetismo podemos sugerir que quanto maior forem os valores dos indicadores de saúde, maior será a taxa de analfabetismo, mediante as correlações negativas que foram observados para este indicador social. Considerando que valores do coeficiente Gini próximos de 1 indica alta desigualdade de renda no território, os resultados deste estudo sugerem a existência de uma relação direta entre a incidência de SCZ, ou seja, altos valores de incidência em estados com alta desigualdade de renda. Adicionalmente, os resultados referentes as correlações entre os indicadores de SCZ e a renda *per capita* sugerem a existência de associação inversamente proporcional.

Tabela 6 – Resultados dos coeficientes de correlação entre os indicadores de saúde e socioeconômicos

Indicadores socioeconômicos	Prevalência		Incidência		Mortalidade		DALY	
	ρ	p-valor	ρ	p-valor	ρ	p-valor	ρ	p-valor
Taxa de analfabetismo	0,64	<0,01*	0,68	<0,01*	0,59	<0,01*	0,50	<0,1*
Coefficiente de Gini	0,33	0,08	0,38	0,04*	0,35	0,06	0,13	0,51
Renda <i>per capita</i>	-0,47	0,01*	-0,49	<0,01*	-0,40	0,03*	-0,33	0,08
Serviço de coleta de lixo (coleta por serviço de limpeza)	-0,40	0,03*	-0,44	0,02*	-0,40	0,03*	-0,24	0,20
Instalação sanitária (esgoto encanado)	-0,06	0,75	-0,14	0,46	-0,30	0,12	0,22	0,26
Instalação sanitária (fossa séptica)	-0,18	0,36	-0,11	0,57	0,83	0,04*	-0,47	0,01*
Instalação sanitária (fossa rudimentar)	0,23	0,22	0,28	0,14	0,36	0,06	-0,04	0,83

*p-valor significativo

Figura 9 – Matriz de correlação e dispersão para os indicadores de saúde para SCZ e os indicadores socioeconômicos.



INC: incidência bruta cumulativa de SCZ entre 2015-2020; PREV: prevalência bruta cumulativa de SCZ entre 2015-2020; MORT: mortalidade específica por SCZ bruta para o período 2015-2020; DALY: *disability adjusted life years* - anos de vida perdidos ajustados por incapacidade cumulativo para o período 2015-2020; ESCOL: escolaridade em termos da taxa de analfabetismo do Censo de 2010; C.GINI: coeficiente de Gini; RENDA: renda per capita do Censo de 2010; COL.LIXO: proporção de domicílios com coleta regular de lixo com base no Censo de 2010; ESG.ENC: proporção de domicílios com esgoto encanado com base no Censo de 2010.

6. DISCUSSÃO

Em outubro de 2015 foram registrados os primeiros possíveis casos de microcefalia associada ao ZIKV no Brasil, desde então, vários estudos foram realizados para melhor compreender esses fatos (ARAÚJO et al., 2016; GARCEZ et al., 2016). Partindo desse fenômeno, os pesquisadores passaram a observar aumento nos casos de recém-nascidos de mães infectadas pelo ZIKV durante a gestação com microcefalia e vários outros defeitos congênitos, o que foi denominado Síndrome Congênita associada ao Zika vírus (GULLAND, 2016; TEIXEIRA et al., 2020). Foram perdidos um total de 30.027,44 DALYs no período acumulado de seis anos avaliados no estudo, em relação aos indicadores socioeconômicos foi possível observar que o analfabetismo possui associação com todos os indicadores de saúde aqui avaliados.

A SCZ não só foi, mas continua sendo um grave problema de saúde pública, principalmente em áreas onde o ZIKV é endêmico (BRASIL, 2020). Apesar de ter sido um grande problema de saúde pública o ZIKV foi controlado e abriu portas para novos estudos sobre ele e outros patógenos que podem gerar outras epidemias, mesmo controlado o ZIKV ainda preocupada a comunidade científica, pois ainda há muitas lacunas a serem preenchidas sobre o vírus e suas complicações e apesar dos esforços da comunidade científica ainda não temos uma vacina eficaz para proteger a população contra o vírus (MALONE et al., 2016). Partindo desse ponto, o Brasil, apesar de ter controlado a epidemia, por ser tropical, apresenta condições ambientais favoráveis à ocorrência de novas epidemias causadas por arbovírus como o ZIKV, já que o país possui características favoráveis para a proliferação e circulação do inseto vetor (SANTOS; MENESES, 2017).

Embora muitos estudos sobre os desfechos clínicos e manifestações tardias da SCZ ainda estejam em andamento, são poucos os que avaliaram os impactos socioeconômicos e a carga da doença. Em razão disso, nosso estudo estimou a carga da doença devido a síndrome congênita associada ao Zika vírus no Brasil durante os anos de 2015 a 2020. Esse é um dos poucos estudos realizados sobre a carga de SCZ e um dos primeiros realizados na América Latina. Nossos resultados mostraram a quantidade de DALYs perdidos durante esses anos, e estimativas de incidência, prevalência e mortalidade por SCZ.

O número de nascidos vivos com microcefalia no Brasil aumentou consideravelmente no ano de 2015, número nove vezes maior que os registrados no

período de 2000 a 2014. Esse pico também foi observado em vários outros países durante a epidemia como Colômbia, Estados Unidos, Polinésia Francesa e Costa Rica, que tiveram um aumento de quatro vezes na prevalência de casos de microcefalia (BENAVIDES-LARA et al., 2021; BESNARD et al., 2016; CUEVAS et al., 2016; MARINHO et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017; SMOOTS et al., 2020).

Nossos dados evidenciaram a região Nordeste como a mais afetada durante e após a epidemia, uma vez que apresentou valores de incidência e prevalência mais elevados que outras regiões entre 2015 a 2020. Tais resultados reforçam os dados obtidos pelo estudo de Marinho et al., (2016), em que a região Nordeste apresenta as maiores estimativas de incidência e prevalência. Em contrapartida, um estudo realizado na região Sul mostrou que o estado do Rio Grande do Sul foi um dos menos afetados pela epidemia, o autor explica essa situação pelo fato do estado possuir uma das temperaturas mais baixas do Brasil, sendo assim, o mosquito vetor do vírus possui baixa densidade populacional na região (OLIVEIRA WK et al., 2016; HERBER et al., 2019).

França et al., (2018) estimaram a prevalência para as regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste, sendo esses resultados de 1,1, 0,4 e 0,4 respectivamente no ano de 2015 e 3,7, 1,9 e 1,4 respectivamente no ano de 2016, com relação ao ano de 2015 os dados encontrados diferem aos encontrados em nosso estudo, sendo os resultados 0,31, 0,18 e 0,31 respectivamente em 2015 e 3,42, 6,75 e 2,85 respectivamente em 2016. Podemos associar a diferença nos resultados dos estudos devido a metodologia utilizada pelos autores. França et al., (2018) utilizaram em seu denominador a média de nascidos vivos nos anos de 2010-2014 para o cálculo de prevalência, diferente de nosso estudo que foi utilizado o número de nascidos vivos do ano calculado (2015 e 2016).

Diferente dos demais estudos que foram realizados somente durante o pico epidêmico do ZIKV, nosso estudo calculou os coeficientes de prevalência e incidência dos últimos seis anos. Embora a incidência tenha diminuído com o passar dos anos os números de casos relatados durante os anos mostra que o coeficiente de prevalência continua constante com os anos.

Assim como já demonstrado em estudos anteriores, a maior parte dos casos de SCZ aconteceram no ano de 2016 (CABRAL et al., 2017; FRANÇA et al., 2018; VENANCIO et al., 2018) e foram diminuindo com o passar dos anos. Podemos associar essa diminuição de casos as ações de controle e prevenção ao ZIKV que foram aplicados principalmente no combate ao *A. aegypti*, vetor do vírus (BRASIL, 2017; FRANÇA et al., 2018) que teve como uma consequência a diminuição não só dos casos de febre do

Zika como também dos casos de SCZ ao longo dos anos. Apesar da queda nas notificações de casos novos de infecções pelo ZIKV e de crianças nascidas com SCZ, ainda existem casos de infecção relatados em todo Brasil, mesmo após o período do pico epidêmico em 2016 (VENANCIO et al., 2018; BRASIL, 2020).

Paixão et al., (2022) realizaram no Brasil um estudo de coorte sobre mortalidade por SCZ e compararam dois grupos de crianças, sendo um com crianças com diagnóstico confirmado para SCZ e o outro grupo com crianças sem SCZ. O estudo estimou uma taxa de mortalidade por SCZ de 52,6 óbitos por 1.000 nascidos vivos, número acima do estimado em nosso estudo que foi de 12,35 óbitos por 1.000 nascidos vivos. Essa diferença pode ser explicada pela diferença nos estudos sendo que o estudo de Paixão et al., (2022) trata-se de um estudo de coorte e nosso estudo de um estudo ecológico, sendo assim, no estudo conduzido por Paixão et al., (2022) a taxa de mortalidade foi calculada com base nos nascidos vivos em um espaço de tempo específico, sendo ele de 36 meses após o nascimento. Os autores observaram também que a taxa de mortalidade é 11,3 vezes maior em crianças nascidas com SCZ em comparação com aquelas nascidas sem SCZ.

Foi observado uma redução na taxa de natalidade no segundo semestre depois que o alerta de emergência de microcefalia associada ao ZIKV foi emitido (DIAZQUIJANO; CHIAVEGATTO; 2017; LENHARO; 2017; DIAZ-QUIJANO et al., 2018).

Aumento na procura de métodos contraceptivos foram relatados no Brasil no ano de 2015 quando teve início a epidemia no Brasil, principalmente na região Nordeste, uma das mais afetadas (CARVALHO RJ et al., 2017). Há relatos na literatura de um aumento nas solicitações para medicamentos para aborto quando o alerta de epidemia foi emitido no Brasil no período de 2015 e 2016 (AIKEN et al., 2016), essas interrupções também podem estar relacionadas a diminuição na taxa de natalidade.

Não foram encontrados estudos específicos para a carga da doença por SCZ na literatura, mas dois estudos sobre microcefalia associada ao ZIKV (MORESALAMANCA et al., 2020; ALFARO-MURILLO et al., 2016). O artigo publicado por More-Salamanca et al., (2020) estimou 9,48 DALYs perdidos para cada caso de microcefalia associada ao Zika vírus na Colômbia nos anos de 2015 a 2016 um valor que é superior ao estimado nesse estudo que foi de 8,36 DALYs perdidos para cada caso de 2015 a 2020. Levando em consideração os anos de 2015 e 2016 nesse estudo, a estimativa de DALYs perdidos no Brasil continua abaixo do número de DALYs perdidos na Colômbia com 8,20 DALYs perdidos a cada caso mesmo o Brasil sendo o país com

mais casos confirmados durante esses anos, essa diferença pode ser entendida pelo fato de que no estudo de More-Salamanca et al., (2020) os autores utilizaram também dos casos prováveis de microcefalia associada ao Zika vírus, caso que não ocorreu no estudo desenvolvido para o Brasil que utilizou somente dos casos confirmados de SCZ, as variáveis e valores utilizados para realizar os cálculos de DALY foram os mesmos em ambos os estudos. Alfaro-Murillo et al., (2016) também realizaram o estudo sobre carga da doença associada a microcefalia, como já discutido pelos autores More-Salamanca os valores estimados por esses autores foram bem elevados, sendo de 29,95 DALYs perdidos para cada caso de microcefalia, essa diferença como já discutido anteriormente em outro estudo pode se dar devido a metodologia utilizada pelos autores para o cálculo da carga da doença, os autores utilizaram diferentes parâmetros para o cálculo, sendo somente o peso da deficiência o mesmo utilizado em ambos os estudos.

A carga da doença por SCZ de 2015 estimada em nosso estudo (7.506,82 DALYs) foi maior quando comparadas com outras anomalias congênita, conforme estimativas publicadas pela OMS em 2015 (649,2 DALYs), sendo 59,7 DALYs atribuídos aos defeitos do tubo neural e 300 DALYs a outras anomalias congênitas não especificadas. Para fins de comparação, a estimativa de SCZ no ano de 2019 foi de 1.072,4 DALYs, valor menor que o estimado pela OMS para anomalias congênitas no mesmo ano (1.158,8 DALYs) (World Health Organization Global, 2018). Por fim, a partir dos resultados obtidos nesse estudo podemos sugerir que caso a SCZ fosse considerada nas análises sobre carga da doença conduzidas pela OMS, ela seria responsável pela maior parte do valor obtido.

A síndrome de Guillain-Barré, que também está relacionada a infecção pelo ZIKV em adultos, teve sua carga da doença calculada durante a epidemia do ZIKV no Brasil e, no período acumulado de 2014 a 2016, houve 19.369 DALYs perdidos (WACHIRA et al., 2021). Considerando que no Brasil a estimativa de DALY perdidos pela SCZ foi de 30.027,44 nos anos de 2015 a 2020 e 89,28% desse valor (26.810,22) foram durante os três primeiros anos, foi possível observar que os DALYs perdidos em relação ao ZIKV foram maiores quando referidos a SCZ.

Assim como o ZIKV, o mosquito vetor *A. aegypti* também transmite o vírus Chikungunya (CHIKV) que trouxe um grande problema de saúde pública na América Latina no ano de 2014, quando foi totalizado um total de 151.031 DALYs perdidos, sendo 538 DALYs no Brasil (0,35%) (CARDONA-OSPINA; DIAZ-QUIJANO; RODRIGUES-MORALEZ; 2015). No primeiro ano da epidemia do ZIKV no Brasil

foram perdidos 7.506,82 DALYs por SCZ. Ao comparar as perdas de DALYs para estas duas arboviroses no primeiro ano epidêmico para cada uma delas, observamos que a SCZ, enquanto desfecho da infecção materna pelo ZIKV, mostra valores bem elevados em relação ao CHIKV, o que reforça a gravidade e maior magnitude atribuída ao ZIKV. Embora alguns estudos tenham investigado o possível efeito teratogênico do CHIKV e a associação com abortos e aumento da mortalidade neonatal precoce (SALOMÃO et al., 2021; FERREIRA et al., 2021), ainda não há evidências que suportem a associação causal entre a transmissão vertical e a ocorrência de anomalias congênitas, como observado na relação entre o ZIKV e a SCZ, o que poderia justificar a maior carga da doença relacionada ao ZIKV.

Cabe ressaltar que a febre do ZIKV e, conseqüentemente, a SCZ são doenças relativamente novas e que nossos dados referem-se somente aos 6 anos de ocorrência da doença no Brasil. Neste sentido, a idade máxima das crianças é de 6 anos e isto demanda a necessidade de estudos futuros para verificar a sobrevida e a carga da doença (em termos de DALY) para os indivíduos acometidos pela SCZ.

O ZIKV, assim como outros arbovírus transmitidas pelo *A. aegypti*, apresenta maior risco de transmissão em áreas tropicais onde as condições de saneamento básico são precárias e a renda familiar baixa (KIKUT et al., 2015; RODRIGUES et al., 2018). Considerando que o Brasil é um país com alta desigualdade social, estudos mostraram que a falta de acesso à escolaridade, oportunidade de emprego e pobreza é um fator determinante quando nos referimos a epidemia do ZIKV e crianças que nasceram com SCZ no país (FREITAS et al., 2019). O fato de nossos resultados mostrarem que a SCZ está ligada diretamente ao analfabetismo, rendas baixas e condições precárias de saneamento básico confirmam que quanto mais vulnerável a família, maiores são as chances da mãe ser infectada pelo ZIKV e, conseqüentemente, o risco de transmissão vertical do ZIKV e de ocorrência da SCZ. Durante a epidemia de 2015/2016, estudos descritivos reportaram que as mães de crianças com SCZ possuíam baixa escolaridade e encontravam-se desempregadas, especialmente após o nascimento de seus filhos (NERY et al., 2021; MOCELIN et al., 2020).

Crianças que nasceram com SCZ podem ter uma vida escolar mesmo com sua deficiência, para isso é necessário que as mesmas sejam inseridas no perímetro escolar o mais cedo possível e que as experiências sejam propícias para seu desenvolvimento (SÁ et al., 2019). Mesmo as crianças com deficiência mais grave podem se desenvolver nas escolas, mas para isso é necessário que haja materiais específicos para o desenvolvimento

dessas crianças e que os professores estejam preparados para atendê-las, é importante que haja incentivo do governo para que as mães matriculem seus filhos nas escolas e que de programas de treinamento para os profissionais que vão interagir com essas crianças (ROCHA, 2018; PLETSCHE et al., 2020).

Partindo desse pressuposto e que no Brasil a epidemia teve início em 2015, a idade máxima das crianças com SCZ possuem é no máximo 6 anos de idade, sendo assim, é necessário que sejam desenvolvidos estudos que mostrem como está sendo o desenvolvimento dessas crianças e quais as dificuldades enfrentadas pelas famílias.

Como sendo um dos primeiros trabalhos realizados no Brasil para avaliar a carga total da doença por SCZ, nosso estudo reflete o possível impacto da doença no Brasil e a partir dos resultados com os valores de nossos indicadores de saúde diminuindo sugerem que o combate e controle da epidemia no país fez os números de crianças que nascem com SCZ fossem diminuindo a cada ano. Devido ao acesso a todos os resultados de casos notificados, confirmados e os óbitos por SCZ, foi possível ter uma ampla visão de como está a situação da doença no Brasil. Nossos resultados também podem auxiliar na compreensão de estudos futuros. Como limitação do nosso trabalho podemos citar o fato dos dados sociodemográficos serem ainda do censo de 2010, pois com a pandemia de COVID-19 não foi possível a realização do censo para 2020 o que se encaixaria perfeitamente em nossas correlações, em contrapartida, acreditamos que como o estudo buscou dados a partir do ano de 2015 os dados socioeconômicos não tenham tido uma mudança brusca em seus resultados. Uma outra limitação é que por a SCZ ser uma doença nova, ainda não existe um valor específico de peso da deficiência para SCZ e nem para SCZ.

Até o momento de conclusão desta dissertação, este é o primeiro estudo realizado para estimar a carga da doença por SCZ realizado no Brasil e um dos primeiros da América do Sul. A partir dos nossos resultados, foi possível observar que a região Nordeste foi a responsável pelos maiores DALYs perdidos durante 2015-2020 e o ano de 2016 obteve a maior perda entre todos os anos. Partindo das fragilidades de nosso estudo vemos que ainda existem questões que podem ser resolvidas com estudos futuros como avaliar a qualidade e expectativa de vida de pessoas que nasceram com SCZ, e também um estudo conduzido para que o valor do peso da deficiência por SCZ e para ZIKV seja estimado, esses estudos sendo conduzidos é possível que nossos resultados e metodologia auxiliem no processo e também para comparações futuras.

7. CONCLUSÃO

A incidência e prevalência foram maiores no ano de 2016. A mortalidade específica por SCZ também foi maior no ano de 2016. Em relação a carga da doença, que foi estimada por meio do indicador DALY, apresentou comportamento semelhantes ao observado para as medidas anteriores e apresentou os maiores valores em 2016.

A partir de nossos resultados vimos que durante o período onde a epidemia estava em seu ápice, a região nordeste foi a mais afetada. Quando nos referimos aos indicadores de saúde e indicadores socioeconômicos, foi observada algumas correlações significativas que sugerem que a SCZ (em termos de morbidade, mortalidade e carga da doença) está relacionada com situações de vulnerabilidade, uma vez que a incidência, prevalência e mortalidade apresentaram associação com renda *per capita*, taxa de analfabetismo e serviços de coleta de lixo por serviço de limpeza e instalação sanitária por fossa séptica.

8. REFERÊNCIAS

ADEBANJO, T; GODFRED-CATO, S; VIENS, L; FISCHER, M; STAPLES, J. E; KUHNERTTALLMAN, W; MEANEY-DELMAN, D; Update: interim guidance for the diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital Zika virus infection. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, United States, v. 66, n. 41, p. 1089, Out. 2017.

AIKEN, A. R., SCOTT, J. G., GOMPERTS, R., TRUSSELL, J., WORRELL, M., AIKEN, C. E. Requests for abortion in Latin America related to concern about Zika virus exposure. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 396-398, 2016.

ALFARO-MURILLO, J. A., PARPIA, A. S., FITZPATRICK, M. C., TAMAGNAN, J. A., MEDLOCK, J., NDEFFO-MBAH, M. L. A cost-effectiveness tool for informing policies on Zika virus control. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004743, 2016

ALMEIDA, N.F. O conceito de saúde: ponto-cego da epidemiologia?. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online]. 2000, v. 3, n. 1-3, pp. 4-20.

AMARAL, Y.N.V; MALACARNE, J; BRANDÃO, P.G; BRASIL, P; NIELSEN-SAINES, K; MOREIRA, M.E.L. Time to Evaluate the Clinical Repercussions of Zika Virus Vertical Transmission? A Systematic Review. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 1-15, 2021.

ARAUJO, A. Q; SILVA, M. T. T; ARAUJO, A. P. Zika virus-associated neurological disorders: a review. **Brain**, v. 139, n. 8, p. 2122-2130, 2016.

ATKINSON, B; HEARN, P; AFROUGH, B; LUMLEY, S; CARTER, D; AARONS, E. J; HEWSON, R. Detection of Zika virus in semen . (2016).

AYRES, C.F.J. Identification of Zika virus vectors and implications for control. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 278-279, 2016.

BAILEY, D.B; LIANA, O.V. The likely impact of congenital Zika syndrome on families: Considerations for family supports and services. **Pediatrics**, v. 141, n. Supplement_2, p. S180-S187, 2018.

BESNARD, M.; LASTERE, S.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V.; MUSSO, D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, 3 abr. 2014.

BENAVIDES-LARA, A., DE LA PAZ BARBOZA-ARGUELLO, M., GONZÁLEZ-ELIZONDO, M., HERNÁNDEZ-DEMEZERVILLE, M., BRENES-CHACÓN, H., RAMÍREZ-ROJAS, M. Zika Virus– Associated Birth Defects, Costa Rica, 2016–2018. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p. 360, 2021.

BOYLE, B., ADDOR, M. C., ARRIOLA, L., BARISIC, I., BIANCHI, F., CSÁKY-SZUNYOGH, M. Estimating global burden of disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 103, n. 1, p. F22-F28, 2018

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

BRASIL, P; VASCONCELOS, Z; KERIN, T; GABAGLIA, C.R; RIBEIRO, I.P; BONALDO, M.C; DAMASCENO, L; PONE, M.V; PONE, S; ZIN, A; TSUI, I; ADACHI, K; PEREIRA JR, J.P.P; GAW, S.L; CARVALHO, L; CUNHA, D.C; GUIDA, L; ROCHA, M; CHERRY, J.D; WANG, L; ALIYARI, S; CHENG, G; FOO, S.S; CHEN, W; JUNG, J; BRICKLEY, E; MOREIRA, M.E.L; Nielsen-Saines, K. Zika virus vertical transmission in children with confirmed antenatal exposure. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 1. ed. atual. 81 Brasília, 2017e. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_2.pdf.

Acesso em: 25 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS. Brasília, 2017a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf. Acesso em: 12 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de Estimulação Precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Brasília, 2016b. Disponível em:

[http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/Diretrizes -de-EstimulacaoPrecoce.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/Diretrizes-de-EstimulacaoPrecoce.pdf). Acesso em: 12 jul. 2018.

BRASIL. Lei nº 8.742 de 7 de Dezembro de 1993. Lei Orgânica da Assistência Social. Dispõe sobre a organização da Assistência Social e dá outras providências. Diário oficial da União 1993; 8 dez.

CALISHER, C.H; GOULD, E.A. Taxonomy of the virus family Flaviviridae. **Advances in virus research**, v. 59, p. 1-20, 2003.

CAMPOS, G.S.; BANDEIRA, A.C.; SARDI, S.I. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v.21, n.10, 2015.

CAMPOS, J.L.S; MONGKOLSAPAYA, J; SCREATON, G. R. The immune response against flaviviruses. **Nature immunology**, v. 19, n. 11, p. 1189-1198, 2018.

CAMPOS, M. R., SCHRAMM, J. M. D. A., EMMERICK, I. C. M., RODRIGUES, J. M., AVELAR, F. G. D., PIMENTEL, T. G. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

CARAGATA, E. P; ROCHA, M. N; PEREIRA, T. N; MANSUR, S. B; DUTRA, H. L; MOREIRA, L. A. Pathogen blocking in Wolbachia-infected Aedes aegypti is not affected by Zika and dengue virus co-infection. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 5, p. e0007443, 2019.

CAO-LORMEAU, V. M.; ROCHE, C.; TEISSIER, A.; ROBIN, E.; BERRY, A. L.; MALLET, H. P.; MUSSO, D. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 6, p. 1085–1086, jun. 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects. Atualizado em: 13 abr. 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zikamicrocephaly.html> Acesso em: 25 ago. 2021.

CESARINO, M.B; DIBO, M.R; IANNI, A.M.Z; VICENTINI, M.E; FERRAZ, A.A; CHIARAVALLOTI NETO, F. The difficult interface between vector control and primary care: insertion of dengue fever vector control agents into health teams at the primary health centers in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 3, p. 1018-1032, 2014.

COUTINHO, C. M; NEGRINI, S. F. B. M., ARAUJO, D. C. A., TEIXEIRA, S. R., AMARAL, F. R., MORO, M. C. R. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 128, n. 2, p. 317-326, 2021.

CUEVAS, E. L., TONG, V. T., ROZO, N., VALENCIA, D., PACHECO, O., GILBOA, S. M. Preliminary report of microcephaly potentially associated with Zika virus infection during pregnancy—Colombia, January–November 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 49, p. 1409-1413, 2016.

DEL CAMPO M; FEITOSA, I.M; RIBEIRO, E.M; HOROVITZ, D.D; PESSOA, A.L; FRANÇA, G.V; GARCÍA-ALIX, A; DORIQUEI, M.J; WANDERLEY, H.Y; SANSEVERINO, M.V; NERI, J.I; PINA-NETO, J.M; SANTOS, E.S; VERÇOSA, I; CERNACH, M.C; MEDEIROS, P.F; KERBAGE, S.C; SILVA, A.A; VAN DER LINDEN, V; MARTELLI, C.M; CORDEIRO, M.T; DHALIA, R; VIANNA, F.S; VICTORA, C.G; CAVALCANTI, D.P; SCHULER-FACCINI, L; Zika Embryopathy Task Force-Brazilian Society of Medical Genetics ZETF-SBGM. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.

CARDONA-OSPINA, J. A., DIAZ-QUIJANO, F. A., RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Burden of chikungunya in Latin American countries: estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. **International journal of infectious diseases**, v. 38, p. 60-61, 2015.

DICK, G.W.A. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.47, n.1, p.13-48, 1953.

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

DINIZ, D. Vírus Zika e mulheres. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00046316, 2016.

DI NUBILA, H; DE PAULA, A. R; MARCELINO, M. A; MAIOR, I. " Evaluating the model of classification and valuation of disabilities used in Brazil and defining the elaboration and adoption of a unique model for all the country": Brazilian Interministerial Workgroup Task. In: **BMC Public Health**. BioMed Central, 2011. p. 1-5.

D'ORTENZIO, E; MATHERON, S; YAZDANPANAH, Y; DE LAMBALLERIE, X; HUBERT, B; PIORKOWSKI, G; MAQUART, M; DESCAMPS, D; DAMOND, F; LEPARC-GOFFART, I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2195-2198, 2016.

DUARTE, G; MIRANDA, A. E; BERMÚDEZ, X. P. D; SARACENI, V; MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

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

DUGGAL, N.K; MCDONALD, E.M; RITTER, J.M; BRAULT, A.C. Sexual transmission of Zika virus enhances *in utero* transmission in a mouse model. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2018.

DUTRA, H. L. C; ROCHA, M. N; DIAS, F. B. S; MANSUR, S. B; CARAGATA, E. P; MOREIRA, L. A. Wolbachia blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. **Cell host & microbe**, v. 19, n. 6, p. 771-774, 2016.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region. 25 May 2015.

FARIAS, N; BUCHALLA, C. M. A classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde da organização mundial da saúde: conceitos, usos e perspectivas. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 8, p. 187-193, 2005.

FAUCI, A.S; MORENS, D.M. Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat. **New England journal of medicine**, v. 374, n. 7, p. 601-604, 2016.

FAYE, O; FREIRE, C.C; IAMARINO, A; FAYE, O; DE OLIVEIRA, J.V.C; DIALLO, M; ZANOTTO, P.M. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.8, n.1, p.e2636, jan. 2014.

FERRER, G. C. N., SILVA, R. M. D., FERRER, K. T., TRAEBERT, J. A carga de doença por tuberculose no estado de Santa Catarina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 40, p. 61-68, 2014.

FERGUSON, N.M; CUCUNUBÁ, Z.M; DORIGATTI, I; NEDJATI-GILANI, G.L; DONNELLY; C.A; BASÁÑEZ, M.G, NOUVELLET. P; LESSLER, J. Countering the Zika epidemic in Latin America. **Science**, v. 353, n. 6297, p. 353-354, 2016.

FERREIRA, M.L.B; ALBUQUERQUE, M.F.P.M; BRITO, C.A.A; FRANÇA, R.F.O; MOREIRA, A.J.P; MACHADO, M.I.M; MELO, R.P; MEDIALDEA-CARRERA, R; MESQUITA, S.D; SANTOS, M.L; MEHTA, R; SILVA, R.R.E; LEONHARD, S.E; ELLUL, M; ROSALA-HALLAS, A; BURNSIDE, G; TURTLE, L; GRIFFITHS, M.J; JACOBS, B.C; BHOJACK, M; WILLISON, H.J; PENA, L.J; PARDO, C.A; XIMENES, R.A.A; MARTELLI, C.M.T; BROWN, D.W.G; CORDEIRO, M.T; LANT, S; SOLOMON, T. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 10, p. 826-839, 2020.

FERREIRA, F. C. P. D. A. D. M., DA SILVA, A. S. V., RECHT, J., GUARALDO, L., MOREIRA, M. E. L., DE SIQUEIRA, A. M. Vertical transmission of chikungunya virus: A systematic review. **PLoS one**, v. 16, n. 4, p. e0249166, 2021.

FIGUEIREDO, M.Z.A; CHIARI, B.M; GOULART, B.N.G. Discourse of Collective Subject: a brief introduction to a qualitativequantitative research tool. **Distúrb comun**, v. 25, n. 1, 2013.

FLEMING-DUTRA, K.E; NELSON, J.M; FISCHER, M; STAPLES, J.E; KARWOWSKI, M.P; MEAD, P; VILLANUEVA, J; RENQUIST, C.M; MINTA, A.A; JAMIESON, D.J; HONEIN, M.A; MOORE, C.A; RASMUSSEN, S.A. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection — United States, February 2016.” **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 7, p. 182-187, 2016.

FONTES, C.A.P; DOS SANTOS, A.A.S.M.D; MARCHIORI, E. Magnetic resonance imaging findings in Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus infection. **Neuroradiology**, v. 58, n. 8, p. 837-838, 2016.

FRANÇA, L., ALVES, C. M., SALES, S. N., TEIXEIRA, A., SANCHES, G., MELO, J. Challenges for the control and prevention of the aedes aegypti mosquito. **Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE**, v. 11, n. 12, 2017.

FRANÇA, G.V.A; PEDI, V.D; GARCIA, M.H.O; DO CARMO, G.M.I; LEAL, M.B; GARCIA, L.P. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. [online] 2018, v. 27, n. 2 [Acessado 14 maio 2021].

GOURINAT, A.C; O'CONNOR, O; CALVEZ, E; GOARANT, C; DUPONT-ROUZEYROL, M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84-86.

FREITAS, P; SOARES, G. B; MOCELIN, H; LACERDA, L; DO PRADO, T. N; SALES, C; PEREZ, F; BUSSINGER, E; MACIEL, E. Síndrome congênita do vírus Zika: perfil sociodemográfico das mães. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, 2019.

GARCEZ, P. P., LOIOLA, E. C., DA COSTA, R. M., HIGA, L. M., TRINDADE, P., DELVECCHIO, R. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p. 816-818, 2016.

Gulland, A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. 2016.

HERBER, S., SILVA, A. A., SANSEVERINO, M. T. V., FRIEDRICH, L., RANIERI, T. M., FAVRETO, C. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 5, p. 600-606, 2019.

HONEYCUTT, A; DUNLAP, L; CHEN, H; HOMSI, G. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment-United States, 2003. **MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 53, n. 3, p. 57-57, 2004.

KOISHI, A. C; SUZUKAWA, A. A; ZANLUCA, C; CAMACHO, D. E; COMACH, G; DUARTE DOS SANTOS, C. N. Development and evaluation of a novel high-throughput image-based fluorescent neutralization test for detection of Zika virus infection. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006342, 2018.

LAZEAR, H.M; DIAMOND, M.S. Zika virus: new clinical syndromes and its emergence in the Western Hemisphere. **Journal of virology**, v. 90, n. 10, p. 4864-4875, 2016.

LAURENTI, R; MELLO JORGE, M.H.P; LEBRÃO, M.L; GOTLIEB, S.L.D. Estatísticas de Saúde. 2. ed. rev, atual. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, 2005.

LINDENBACH, B.D; RICE, C.M. Molecular biology of flaviviruses. **Advances in virus research**, v. 59, p. 23-62, 2003

MALONE, R. W., HOMAN, J., CALLAHAN, M. V., GLASSPOOL-MALONE, J., DAMODARAN, L., SCHNEIDER, A. D. B. Zika virus: medical countermeasure development challenges. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004530, 2016

MARINHO, F; PASSOS, V. M. D. A; FRANÇA, E. B. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 713-724, 2016.

MAJUMDER, M.S; COHN, E; FISH, D; BROWNSTEIN, J.S. Estimating a feasible serial interval range for Zika fever. *Bull World Health Organ*, E-pub: 9 Feb 2016.

MARCHETTE, N.J; GARCIA, R., RUDNICK, A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.18, n.3, p.411-415, 1969.

MARTINES, R.B; BHATNAGAR, J; DE OLIVEIRA, R.A.M; DAVI, H.P; IGLEZIAS, S.D; KANAMURA, C.T; KEATING, M.K; HALE, ;, SILVA-FLANNERY, L; MUEHLENBACHS, A; RITTER, J; GARY, J; ROLLIN, D; GOLDSMITH, C.S; REAGAN-STEINER, S; ERMIA, Y; SUZUKI, T; LUZ, K.G; DE OLIVEIRA, W.K; LANCIOTTI, R; LAMBERT, A; SHIEH, W.J; ZAKI, S.R. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 898-904, 2016

MEDRONHO, R.A; BLOCH, K.V; LUIZ, R.R; WERNECK, G.L. Indicadores de saúde. 2ª edição. Editora Atheneu. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2009.

Ministério do Trabalho e Previdência. Pensão especial destinada a crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus, 2021. Disponível em <<https://www.gov.br/inss/pt-br/saiba-mais/pensoes/pensao-especial-destinada-a-criancas-com-sindrome-congenita-do-zika-virus>> Acessado em: 23/02/2022

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

MORA-SALAMANCA, A. F., PORRAS-RAMÍREZ, A., RESTREPO, F. P. D. L. H. Burden of disease due to microcephaly associated with the Zika virus in Colombia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00215319, 2020

MUSSO, D; GUBLER, D. J. ZIKA VIRUS. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 3, p. 487524, 2016.

MURRAY, C.J.L. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disabilityadjusted life years. **Bulletin of the World health Organization**, v. 72, n. 3, p. 429, 1994.

MURRAY, C. J., LOPEZ, A. D., MATHERS, C. D., STEIN, C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. **Geneva: World Health Organization**, v. 36, p. 1-57, 2001.

OLSON, J.G; KSIAZEK, T.G; SUHANDIMAN, G; TRIWIBOWO, V. Zika virus, a cause of fever in central Java, Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.75, n.3, p.389-393, 191.

O'NEILL, S. L. The use of Wolbachia by the World Mosquito Program to interrupt transmission of *Aedes aegypti* transmitted viruses. **Dengue and Zika: control and antiviral treatment strategies**, p. 355-360, 2018.

OLIVEIRA, W. K., CORTEZ-ESCALANTE, J., DE OLIVEIRA, W. T. G. H., CARMO, G. M. I. D., HENRIQUES, C. M. P., COELHO, G. E., FRANÇA, G. V. A. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 9, p. 242-247, 2016

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

PAIXAO, ENNY S., CARDIM, L. L., COSTA, M. C., BRICKLEY, E. B., DE CARVALHO-SAUER, R. C., CARMO, E. H., TEIXEIRA, M. G. Mortality from Congenital Zika Syndrome—Nationwide Cohort Study in Brazil. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 8, p. 757-767, 2022.

PEREIRA, É. L., BEZERRA, J. C., BRANT, J. L., ARAÚJO, W. N. D., & SANTOS, L. M. P. Perfil da demanda e dos Benefícios de Prestação Continuada (BPC) concedidos a crianças com diagnóstico de microcefalia no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 3557-3566, 2017

PETERSEN, E; WILSON, M. E; TOUCH, S; MCCLOSKEY, B; MWABA, P; BATES, M. Rapid spread of Zika virus in the Americas-implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 44, p. 11-15, 2016.

POMAR, L; MUSSO, D; MALINGER, G; VOUGA, M; PANCHAUD, A; BAUD, D. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. **Prenatal diagnosis**, v. 39, n. 6, p. 420-430, 2019.

RIBEIRO, ERLANE M.;FEITOSA, IAN M. L.;HOROVITZ, DAFNE D. G.;CAVALCANTI, DENISE P.;PESSOA, ANDRÉ;DORIQUI, MARIA JULIANA R.;NERI, JOAO IVANILDO;NETO, JOAO MONTEIRO DE PINA;WANDERLEY, HECTOR Y. C.;CERNACH, MIRLENE;EL-HUSNY, ANTONETTE S.;PONE, MARCOS V. S.;SERAIO, CASSIO L. C.;SANSEVERINO, MARIA TERESA V.; Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia – Brasil, 2015. **Morbidity and mortality weekly report** ; v. 65, no. 5, p. 1-4. 2016

RODRIGUES, N. C. P., DAUMAS, R. P., DE ALMEIDA, A. S., DOS SANTOS, R. S., KOSTER, I., RODRIGUES, P. P. Risk factors for arbovirus infections in a low-income community of Rio de Janeiro, Brazil, 2015-2016. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0198357, 2018.

DIAZ-QUIJANO, F. A., PELISSARI, D. M., CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P. Zika-associated microcephaly epidemic and birth rate reduction in Brazilian cities. **American journal of public health**, v. 108, n. 4, p. 514-516, 2018.

Saiz, J. C; Vázquez-Calvo, Á; Blázquez, A. B; Merino-Ramos, T; Escribano-Romero, E; MARTÍN-ACEBES, M. A.. Zika virus: the latest newcomer. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 496, 2016.

SALGE, A. K. M; CASTRAL, T. C; SOUSA, M. C; SOUZA, R. R. G; MINAMISAVA, R; SOUZA, S. M. B. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, v. 18, n. 1. 2016. Disponível em: <<https://revistas.ufg.emnuvens.com.br/fen/article/view/39888/20969>>.

SALOMÃO, N., BRENDO LIN, M., RABELO, K., WAKIMOTO, M., DE FILIPPIS, A. M., DOS SANTOS, F., Spontaneous Abortion and Chikungunya Infection: Pathological Findings. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 554, 2021.

SERBUS, L. R; CASPER-LINDLEY, C; LANDMANN, F; SULLIVAN, W. The genetics and cell biology of Wolbachia-host interactions. **Annual review of genetics**, v. 42, p. 683-707, 2008.

SHAPIRO-MENDOZA, C. K.; RICE, M.E; GALANG R.R; FULTON, A.C; VANMALDEGHEM, K; PRADO, M.V; ELLIS, E; ANESI, M.S; SIMEONE, R.M; PETERSEN, E.E; ELLINGTON, S.R; JONES, A.M; WILLIAMS. T; REAGAN-STEINER, S; PEREZ-PADILLA, J; DESEDA, C.C; BERON, A; TUFA, A.; ROSINGER, A; ROTH, N.M; GREEN, C; MARTIN, S; LOPEZ, C.D; DEWILDE, L; GOODWIN, M; PAGANO, H.P; MAI, C.T; GOULD, C; ZAKI, S; FERRER, L.N; DAVIS, M.S; LATHROP, E; POLEN, K; CRAGAN, J.D; REYNOLDS, M; NEWSOME, K.B; HUERTAS, M.M; BHATANGAR, J; QUIÑONES, A.M; NAHABEDIAN, J.F; ADAMS, L; SHARP, T.M; HANCOCK, W.T; RASMUSSEN, S.A; MOORE, C.A; JAMIESON, D.J; MUNOZ-JORDAN, J.L; GARSTANG, KAMBUI, A; MASAO, C; HONEIN, M.A; MEANEY-DELMAN, D; Zika Pregnancy and Infant Registries Working Group. Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection during pregnancy—US Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 66, n. 23, p. 615, 2017.

SCHULER-FACCINI, L; RIBEIRO, E. M., FEITOSA, I. M. L., HOROVITZ, D. D. G., CAVALCANTI, D. P., PESSOA, A., DORIQUEI, M. J. R., NERI, J. I., DE PINA NETO, J. M., WANDERLEY, H. Y. C., CERNACH, M., EL-HUSNY, A. S., PONE, M. V. S., SERAO, C. L. C., SANSEVERINO, M. T. V. Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force.. Possible association between Zika virus infection and

microcephaly—Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2016.

SMOOTS, A. N., OLSON, S. M., CRAGAN, J., DELANEY, A., ROTH, N. M., GODFRED-CATO, S. Population-based surveillance for birth defects potentially related to Zika virus infection—22 states and territories, January 2016–June 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 3, p. 67, 2020.

TEIXEIRA, F.M.E; PIETROBON, A.J; OLIVEIRA, L.M; OLIVEIRA, L.M.S; SATO M.N. Maternal-Fetal Interplay in Zika Virus Infection and Adverse Perinatal Outcomes. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 175, 2020.

VAN DER LINDEN, V; PESSOA, A; DOBYNS, W; BARKOVICH, A.J; JÚNIOR, H.V; FILHO, E.L; RIBEIRO, E.M; LEAL, M.C; COIMBRA, P.P; ARAGÃO, M.F; VERÇOSA, I; VENTURA, C; RAMOS, R.C; CRUZ, D.D; CORDEIRO, M.T; MOTA, V.M; DOTT, M; HILLARD, C; MOORE, C.A. Description of 13 Infants Born During October 2015 - January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth – Brazil. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, p. 1343-1348, 2016

VENANCIO, F.A.; BERNAL, M.E.Q; RAMOS, M.C.B.V, CHAVES, N.R; HENDGES, M.V, SOUZA, M,M,R; MEDEIROS, M.J; PINTO, C.D.B.S; OLIVEIRA, E.F. Congenital Zika Syndrome in a Brazil-Paraguay-Bolivia border region: Clinical features of cases diagnosed between 2015 and 2018. **PloS one**, v. 14, n. 10, p. e0223408, 2019.

WACHIRA, V. K., NASCIMENTO, G. L., PEIXOTO, H. M.; OLIVEIRA, M. R. F. Burden of Disease of Guillain–Barré Syndrome in Brazil before and during the Zika virus epidemic 2014–2016. **Tropical Medicine & International Health**, v. 26, n. 1, p. 66-81, 2021.

YOCKEY, L.J; VARELA, L; RAKIB, T; KHOURY-HANOLD, W; FINK, S.L; STUTZ, B; SZIGETI-BUCK, K; VAN DEN POL, A; LINDENBACH, B.D; HORVATH, T.L; IWASAKI, A. Vaginal Exposure to Zika Virus during Pregnancy Leads to Fetal Brain Infection. **Cell**, v. 166, n. 5, p. 1247-1256. e4, 2016.