

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**Perfil epidemiológico dos nascidos vivos em Tangará da Serra-MT durante o surto do
vírus Zika em 2016.**

Juliana Herrero da Silva

Dissertação de Mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em Genética e
Biologia Molecular da UFRGS como requisito
parcial para a obtenção do grau de Mestre em
Genética e Biologia Molecular

Orientadora: Lavínia Schuler-Faccini

Co-orientadora: Ana Claudia Pereira Terças Trettel

Porto Alegre, março de 2020

Este trabalho foi realizado no Departamento de Genética da UFRGS, com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Ao meu esposo Willians Alves dos Santos e
aos meus filhos Isadora Herrero dos Santos e
Davi Willians Herrero dos Santos.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela vida, pela saúde e pela proteção nas estradas em todas as viagens.

À minha orientadora Lavínia pela oportunidade e pelos conhecimentos compartilhados durante todo mestrado, pois estar no interior do país e conseguir fazer um mestrado público é um desafio.

À Co-orientadora Ana Claudia pela parceria, cumplicidade e dedicação, toda disponibilidade em acompanhar todas as etapas.

Aos meus parceiros de trabalho: Zulema, Ozana e Gladston que sempre me ajudaram e participaram ativamente de todo processo e minhas colaboradoras Gisele e Jamyle.

Aos colegas que adquiri ao longo este trabalho e que contribuíram para sua construção: Marina, Viviane, Carla, Laís, Giovanny, Lúcia, Ian, Michele, Anna, Julia, Fernanda, Laura, André, Juliano, Marcelo e Elmo.

Aos professores da Unemat Vagner, Rafael, Karoline e aos alunos do curso de Enfermagem.

Às mães e bebês acompanhados pelo projeto.

À minha família: Willians (esposo), Isadora e Davi (filhos), Maria e Moacir (pais), Cleverson e Simoni (irmãos), Lourdes e Célio (sogros). Sempre apoiando, incentivando e cuidando dos meus filhos nas minhas ausências.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	07
Resumo.....	08
Abstract.....	10
Capítulo I.....	11
1. Introdução.....	12
1.1. O vírus Zika: chegada ao Brasil e suas consequências.....	12
1.2. Patogênese e manifestações clínicas.....	13
1.3. Microcefalia	15
1.4. Síndrome Congênita por Vírus.....	16
1.5. Diagnóstico.....	17
1.6. Prevenção.....	18
1.7. O município de Tangará da Serra.....	19
Capítulo II.....	21
2. Justificativa.....	22
Capítulo III.....	23
3. Objetivos.....	24
3.1. Objetivo Geral.....	24
3.2. Objetivos Específicos.....	24
Capítulo IV.....	25
4. Artigo I.....	25
Capítulo V.....	44
5. Conclusões e Perspectivas.....	44
Capítulo VI.....	46
6. Referências Bibliográficas.....	47
Capítulo VII.....	53

7. Anexo.....54

Lista de Abreviaturas

AC	Anomalia Congênita
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COF	Circunferência occiptofrontal
DEET	N,N-dimetil-meta-toluamida
DENV	Vírus Dengue
ELISA	Ensaio imunoenzimático
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
IBGE	Instituto Brasileiro de geografia e estatística
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LCR	Líquido cefalorraquidiano
OMS	Organização mundial da saúde
PC	Perímetro cefálico
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RESP	Registro de eventos em saúde pública
RN	Recém-Nascido
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SE	Semana epidemiológica
SCZ	Síndrome congênita por vírus Zika
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SINAN	Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação Compulsória
SINASC	Sistema de Informação Nacional de Nascidos Vivos
TORCH	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis
YFV	Vacina febre amarela atenuada
ZIKV	Vírus Zika

Resumo

Introdução: Em 2015, o vírus Zika (ZIKV) ocasionou surto de infecção em grandes proporções no Brasil, iniciando no nordeste e espalhando-se para 18 estados brasileiros até o final do mesmo ano. Apesar de descrita como uma doença aguda com sintomatologia leve, em março de 2016 foi comprovada como a causa de danos cerebrais e microcefalia em recém-nascidos de mães expostas ao vírus durante a gestação. No início de 2016 foi descrita a Síndrome Congênita por Vírus Zika. Mas muitas questões ainda permanecem abertas, por exemplo, se existem diferenças geográficas no risco de desenvolvimento de microcefalia em mulheres expostas bem como fatores sociais e genéticos envolvidos. O Centro-Oeste brasileiro, apesar de atingido fortemente pelo surto pelo ZIKV foi menos estudado comparativamente ao Nordeste e até o momento poucos estudos com populações definidas e inteiramente cobertas foram realizados. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico das crianças expostas ao ZIKV no período gestacional materno em Tangará da Serra, MT. **Métodos:** Estudo transversal, observacional, com base nos dados do SINASC (Sistema de informação sobre nascidos vivos), SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e do RESP (Registro de Eventos em Saúde Pública). Realizado no município de Tangará da Serra, localizado a cerca de 240 km da capital do estado, Cuiabá. Foram avaliados todos os nascidos vivos residentes em Tangará da Serra, entre 01 de janeiro e 31 de dezembro de 2016. Estes nascidos foram categorizados em dois grupos: grupo exposto e grupo sem história de exposição. Foram extraídos do SINASC os dados de condições sócio demográficas, do parto e do nascimento. A microcefalia foi investigada inicialmente ao nascimento e após 48 horas de vida a partir da medida do perímetro cefálico (PC), de acordo com os critérios do Ministério da Saúde. Os exames laboratoriais de RT-PCR para ZIKV foram realizados a partir de coleta de sangue periférico nas gestantes sintomáticas no dia da suspeita da doença. Os locais de moradia das mães durante a gravidez foram georreferenciadas a partir de coordenadas geográficas de latitude e longitude. **Resultados:** No ano de 2016, em que dentre os 1.441 nascidos vivos de residentes de Tangará da Serra, 106 (7,3%) foram de mães com exposição ao ZIKV. Cinco nascidos vivos apresentaram microcefalia devido à exposição ao ZIKV, assim, a prevalência de microcefalia atribuível à infecção congênita foi de 34,7/10.000. Comparativamente, no grupo não exposto, houve dois casos de

microcefalia (1,5/10.000). A macrocefalia também foi mais prevalente nas pessoas expostas ao ZIKV, assim como a morte neonatal. As variáveis sociodemográficas e geográficas, com exceção da cor da pele autorreferida, não diferiram entre crianças expostas e presumivelmente não expostas. A maior ocorrência dos nascimentos de crianças em que as mães foram expostas ao ZIKV ocorreu entre março e julho de 2016, o que coincide com o período de maior circulação do vírus no município. A observação geográfica e a análise de *Hot Spot* relacionando nascidos vivos, nascidos vivos expostos ao ZIKV, e microcefálicos, não indicam regiões de maior risco para nascimentos com a SCZ em Tangará da Serra ($p = 0,6$). **Conclusão:** Este é o primeiro estudo de base populacional realizado em um espaço geográfico definido que investiga a prevalência de microcefalia congênita decorrente do ZIKV após um surto desta infecção.

Palavras chave: Microcefalia, Zika vírus, Nascimento Vivo, Recém-Nascido.

Abstract

Introduction: In 2015, the Zika virus (ZIKV) caused a major outbreak of infection in Brazil, starting in the northeast and spreading to 18 Brazilian states by the end of the same year. Although described as an acute disease with mild symptomatology, in March 2016 it was proven to cause microcephaly in newborns of mothers exposed to the virus during pregnancy and Congenital Zika Virus Syndrome was soon described. But many questions remain open, for example, whether there are geographical differences in the risk of developing microcephaly in exposed women as well as the social and genetic factors involved. The Brazilian Midwest, despite being hit hard by the Zika virus outbreak, has been less studied compared to the Northeast and so far few studies with defined and fully covered populations have been conducted. **Objective:** To describe the epidemiological profile of children exposed to the ZIKV in the maternal gestational period in Tangará da Serra, MT. **Methods:** Cross-sectional, observational study, based on data from SINASC (Information System on live births), SINAN (Information System for Notifiable Diseases) and RESP (Public Health Events Register). Held in the municipality of Tangará da Serra, located about 240 km from the state capital, Cuiabá. All live births residing in Tangará da Serra, between January 1 and December 31, 2016, were evaluated. These births were categorized into two groups: exposed group and group with no history of exposure. Data on socio-demographic conditions, childbirth and birth were extracted from SINASC. Microcephaly was initially investigated at birth and after 48 hours of life from the measurement of the head circumference (CP), according to the criteria of the Ministry of Health. Laboratory tests of RT-PCR for ZIKV were performed based on peripheral blood in symptomatic pregnant women on the day of suspected disease. The mothers' places of residence during pregnancy were georeferenced from geographic coordinates of latitude and longitude. **Results:** In 2016, among the 1,441 live births of residents of Tangará da Serra, 106 (7.3%) were mothers with exposure to ZIKV. Five live births showed microcephaly due to exposure to ZIKV, thus the prevalence of microcephaly attributable to congenital infection was 34.7 / 10,000. Comparatively, in the unexposed group, there were two cases of microcephaly (1.5 / 10,000). Macrocephaly was also more prevalent in people exposed to ZIKV, as well as neonatal death. Sociodemographic and geographic variables, with the exception of self-reported skin color, did not differ between exposed and presumably unexposed children. The highest occurrence of childbirths in which mothers were exposed to ZIKV occurred between March and July 2016, which coincides with the period of greatest virus circulation in the municipality. Geographic observation and Hot Spot analysis relating live births, live births exposed to ZIKV, and microcephalics, do not indicate regions of higher risk for births with SCZ in Tangará da Serra ($p = 0.6$). **Conclusion:** This is the first population-based study carried out in a defined geographical space that investigates the prevalence of congenital microcephaly due to ZIKV after an outbreak of this infection.

Keywords: Microcephaly, Zika virus, Live Birth, Infant newborn.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. O vírus Zika: chegada ao Brasil e suas consequências

O vírus Zika (ZIKV) foi isolado a partir de um macaco em Uganda (África), em 1947, e descrito pela primeira vez em humanos em 1954 na Nigéria (África) (Duffy et al., 2009). No ano de 2007, o primeiro surto do agravo foi registrado na ilha de Yap (Micronésia) tendo como sintomas artralgia, conjuntivite não infecciosa e exantema semelhantes à dengue. Por este motivo foram realizados exames sorológicos em alguns pacientes para pesquisa de anticorpos IgM (imunoglobulina M) e IgG (imunoglobulina G) contra o Vírus Dengue (DENV), mas os resultados foram negativos e outros exames constataram o Ácido Ribonucleico (RNA) do ZIKV no soro dos mesmos. Na Polinésia Francesa entre 2013 e 2014, ocorreu um surto em uma proporção maior, infectando milhares de pessoas (Duffy et al., 2009; Zanluca et al., 2015; Musso e Gubler, 2016; Talero-Gutiérrez et al., 2018; Duarte et al., 2017).

Em março de 2015 foi identificada a presença do ZIKV no Brasil onde ocasionou um surto em grandes proporções, iniciando no Nordeste e propagando-se para 18 estados brasileiros até o fim do mesmo ano. A disseminação da doença no Brasil pode estar relacionada ao vetor transmissor, pois os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são encontrados em todo Brasil (ECDC, 2016; Marcondes e Ximenes, 2016). Em 2016 o agravo já havia se propagado pelas Américas e Caribe (Musso e Gubler, 2016; Duarte et al., 2017; Talero-Gutiérrez et al., 2018). Outra correlação da ocorrência de surtos do ZIKV pode ser por causa da evolução adaptativa do vírus para replicação viral no vetor, e na adaptação e preferência ao homem como hospedeiro (Freire et al., 2018; Tham et al., 2018). No ano de 2019, transmissão autóctone do ZIKV já tinha sido confirmada em 87 países e territórios do mundo (Musso et al., 2019).

Em 11 de novembro de 2015 o Ministério da Saúde, declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), com objetivo de intensificar a investigação de recém-nascidos (RN) devido ao aumento relatado do número de casos de crianças nascidas com microcefalia (diminuição clinicamente importante do perímetro cefálico). A notificação obrigatória adotou definições operacionais de caso com base na medida do perímetro cefálico (Brasil, 2017; Oliveira et al., 2017).

Com o aumento de anomalias neonatais, especialmente a microcefalia, além de complicações neurológicas graves como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) em adultos após a infecção pelo ZIKV no Brasil, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 1º de fevereiro de 2016 (Costello et al., 2016; Schuler-Faccini et al., 2016; Tang et al., 2016).

O pico de registro de casos de Síndrome Congênita por Vírus Zika (SCZ) ocorreu no final de 2015, diminuindo ao longo de 2016 (França et al., 2018). Em 18 de novembro de 2016 a OMS declarou o fim da ESPII, todavia o ZIKV e suas consequências associadas permanecem sendo um desafio para a saúde pública, exigindo ações intensas. No Brasil a emergência nacional (ESPN) permaneceu até maio de 2017 (Martins et al., 2018). No Brasil, a região com a maior prevalência de casos de SCZ foi o Nordeste, seguido por Centro-Oeste e Norte (França et al., 2018).

Em 2016, foram registrados 216.207 casos prováveis de febre pelo ZIKV, enquanto em 2017 foram 17.452 casos notificados. A taxa de incidência de casos prováveis de ZIKV (número de casos/100 mil habitantes), de acordo com as regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro-Oeste e Norte apresentam as maiores taxas de incidência: 39,3 casos/100 mil e 12,4 casos/100 mil, respectivamente. Entre os estados, destacou-se Mato Grosso (65,0 casos/100 mil hab.) (Brasil, 2017).

No Brasil, até a semana epidemiológica (SE) 33 de 2019, haviam sido registrados 9.813 casos prováveis de ZIKV. No mesmo período de 2018, foram registrados 6.669 casos prováveis. As maiores taxas de prevalência de casos prováveis de ZIKV, segundo regiões geográficas, foram o Nordeste com 6,7 casos/100 mil habitantes, Centro-Oeste com 6,2/100 mil e Norte, com 4,9/100 mil. (Brasil, 2019).

1.2. Patogênese e manifestações clínicas

O ZIKV é um arbovírus pertencente ao gênero Flavivírus, da família Flaviviridae, de cadeia simples de RNA, de sentido positivo, com um genoma de 10.794 kb, duas regiões não codificantes flanqueadoras (5' NCR e 3' NCR), capsídeo (C), pré-membrana/membrana (PrM), envelope (E), e sete proteínas não estruturais, NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 (Faye et al., 2014). Atualmente existem duas linhagens

genômica do ZIKV, uma africana e outra asiática, sendo asiática a responsável pela epidemia no Brasil (Duarte et al., 2017).

O principal vetor é um artrópode pertencente ao gênero *Aedes*, sendo o mesmo mosquito transmissor de outras arboviroses como dengue, chikungunya, febre amarela, espécie encontrada em todo mundo, o que contribui para ocorrência de surtos (Musso e Gubler, 2016; Talero-Gutiérrez et al., 2018). A transmissão para humanos pode ocorrer por várias vias, como a picada do mosquito contaminado, transmissão transplacentária, relação sexual e transfusão sanguínea. (Musso e Gubler, 2016; Brogueira e Miranda, 2017; Song et al., 2017). Apesar de ter sido detectado no leite materno, não há caso de transmissão por esta via (Musso et al., 2019).

O período de incubação do ZIKV varia entre 3 a 14 dias, e, assim como ocorre em outras arboviroses, estima-se que o período de viremia no homem se estende até o 5º dia após o início dos sintomas. O quadro clínico pode ser desde assintomático em 50 a 80% dos casos ou apresentar manifestações leves e autolimitadas, durando aproximadamente de 4 a 7 dias, podendo estar acompanhada de algumas manifestações: exantema, febre, artralgia, conjuntivite não purulenta, cefaleia, mialgia e prurido (Pacheco-Romero, 2016; Brasil, 2017). Contudo, a doença pode provocar complicações em menos de 1% dos casos, como a SGB e mesmo encefalite. Em gestantes infectadas apresenta potencial teratogênico, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto, provocando aborto espontâneo, óbito fetal ou SCZ que descreveremos em detalhe mais adiante em até 20 a 30% dos fetos infectados (Schuler-Faccini et al., 2016; Pacheco-Romero, 2016; Song et al., 2017; Musso et al., 2019). Até o final de 2016, 58 países tinham casos de infecção aguda pelo ZIKV notificados e 23 países com registros de microcefalia congênita e outras anomalias congênitas possivelmente relacionadas ao ZIKV (Barbeito-Andrés et al., 2018).

A SGB é um distúrbio imunológico neurológico raro, caracterizado por polirradiculoneuropatia inflamatória monofásica, com rápida evolução ascendente de fraqueza de membros de forma simétrica, podendo provocar insuficiência respiratória, sequelas graves e óbito nos casos mais graves (Nóbrega et al., 2018; Rebolledo-García et al., 2018; Vindas-Guerrero e Alfaro-Campos, 2018). O diagnóstico é clínico, e os sintomas geralmente incluem fraqueza muscular, incapacidade de andar, paralisia facial e desconforto respiratório (Barbi et al., 2018; Rebolledo-García et al., 2018). O tratamento é realizado com administração de imunoglobulina humana intravenosa, além de medidas de

suporte clínico. Em 80% dos pacientes, após um período de meses a um ano não se observa sequelas (Azevedo et al., 2017; Nóbrega et al., 2018; Vindas-Guerrero e Alfaro-Campos, 2018).

1.3. Microcefalia

A microcefalia congênita é uma condição onde o perímetro cefálico é menor que o normal para a população quando medida com 48 horas de vida, de acordo com os critérios do Ministério da Saúde, utilizando-se as planilhas InterGrowth^{21st}, considera-se microcefalia a medida da circunferência occipitofrontal (COF) igual ou inferior a menos dois desvios padrões, segundo idade gestacional e sexo, secundária a uma falha no desenvolvimento adequado do cérebro (Villar *et al.*, 2014). A microcefalia grave é considerada a partir de COF inferior a três desvios-padrão abaixo da média e nestes casos, geralmente ocorre por uma falha ou dano no desenvolvimento do cérebro ou por craniossinostose (fechamento precoce das suturas cranianas) (Brunoni et al., 2016; OMPHI, 2019; Song et al., 2017; Oliveira et al., 2017; Ribeiro et al., 2018).

A microcefalia pode ser congênita (quando presente ao nascimento), ou de aparecimento pós-natal. Sua etiologia é heterogênea com causas genéticas, ambientais ou multifatoriais envolvida. Nas causas genéticas, diversas síndromes se apresentam com microcefalia, incluindo anomalias cromossômicas e gênicas. Alterações malformativas isoladas do sistema nervoso central como a holoprosencefalia, por exemplo, podem ser tanto de causa gênica (mutação no gene Sonic Hedgehog) como de etiologia multifatorial, onde há uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Alcantara e Driscoll, 2014; Parrini et al., 2016).

Nas causas ambientais destacam-se as infecções congênitas: toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis (TORCH), e recentemente o ZIKV, objeto desta dissertação (Schuler-Faccini et al., 2016; Albuquerque et al., 2018).

Os casos de microcefalia no Brasil eram monitorados exclusivamente pelo Sinasc, sem a medida de perímetro cefálico limitando-se aos casos graves reconhecidos por inspeção clínica. A partir de novembro de 2015, data da confirmação do aumento do número de casos em Recife, toda microcefalia passou a ser de notificação compulsória (RESP) em todo o território nacional, tendo o acompanhamento e a conclusão dos casos

feitos também pelo mesmo sistema (França et al., 2018; Albuquerque et al., 2018; Martins et al., 2018).

Um trabalho publicado pelo Estudo Latino Americano de Malformações Congênicas – ECLAMC (Orioli et al., 2017) estudou 552 casos de microcefalia ocorridos na América Latina entre 2004 e 2015 relatando uma prevalência populacional de três casos /10.000 nascimentos (IC=2,7 a 3,4). Síndromes genéticas estavam associadas à microcefalia em 23% dos casos; 34% apresentavam malformações múltiplas sem diagnóstico; 12% eram secundários a malformações neurais e 26% eram microcefalias isoladas. Apenas 3,8% tinham diagnóstico de infecção congênita, mas isto pode ser decorrente do fato de que infecções congênicas são menos frequentemente diagnosticadas no período pós-parto imediato, quando o registro do ECLAMC ocorre. Por outro lado, Herber et al (2019), identificaram 50% de infecções congênicas em casos de microcefalia no Rio Grande do Sul no ano de 2016, estado onde febre por ZIKV e infecções em gestantes ocorreram apenas esporadicamente.

Durante o surto de microcefalia congênita no Brasil, primeira hipótese levantada para sua causa foi à infecção por ZIKV, no entanto alguns outros fatores foram estudados e não demonstraram relação, como a exposição ao larvicidas com princípio ativo de piriproxifeno e a vacina dTpa contra tétano, difteria e coqueluche durante o período gestacional (De Araújo et al., 2018).

1.4. Síndrome Congênita por Vírus Zika

A SCZ é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas com alterações neurológicas, motoras, auditivas e oculares, apresentados por crianças nascidas de mães expostas ao ZIKV durante a gestação, podendo ou não apresentar microcefalia ao nascer, mas com manifestações de aparecimento na infância (Brasil, 2017; Teixeira et al., 2018; Carvalho et al., 2019). Lima et al. (2019) reforça a hipótese que a infecção materna no início da gestação é fator de risco para a ocorrência de SCZ.

Os principais sinais neurológicos descritos nos casos de microcefalia secundária associada à SCZ são calcificação cerebral, atrofia cerebral, digenesia do corpo caloso, ventriculomegalia e lisencefalia. Os exames de imagem para identificação dessas

alterações são ultrassonografia transfontanelar, tomografia computadorizada e ressonância magnética (Miranda-Filho et al., 2016; Ribeiro et al., 2018).

Entre alterações neurológicas relacionadas à SCZ está, a hipertonia global grave, a hiper-reflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, choro excessivo, distúrbio de deglutição, crises convulsivas, espasmos, atraso no desenvolvimento (Eickmann et al., 2016; Miranda et al., 2016; Ribeiro et al., 2018).

Além das características gerais de infecções congênitas, observou-se achados dismorfológicos específicos que podem definir o fenótipo da embriopatia por ZIKV, como: desproporção craniofacial, “cútis girata” (dobras do couro cabeludo em excesso), reflexos arcaicos ao nascimento (preensão palmar e plantar, de sucção, entre outros), pés torto, artrogripose (Schuler-Faccini et al., 2016; Del Campo et al., 2017; Moore et al., 2017; Martins et al., 2018).

Atualmente existem poucos estudos descrevendo as alterações auditivas relacionadas à SCZ. Estudo de Pernambuco-PE sobre crianças com microcefalia descreveu perda auditiva sensorineural, unilateral ou bilateral de 4/69, compatível com as perdas auditivas causadas por infecções virais congênitas (Leal et al., 2017; Leite et al., 2018). Desta forma, exames de triagem e avaliação auditiva devem ser estimulados, de forma periódica e criteriosa, nas crianças acometidas (Kantor, 2018).

Estudos realizados em Pernambuco relatam que houve maior incidência de microcefalia congênita em famílias que residiam na periferia em condições desfavoráveis de saúde, com baixa escolaridade materna, autodeclarados não brancas (Souza et al., 2018; Araujo et al., 2018; Freitas et al., 2019). Contudo a escassez de estudos em outras regiões do país limita responder se há diferenças geográficas no risco de desenvolvimento de microcefalia em mulheres expostas bem como fatores sociais e genéticos envolvidos.

1.5. Diagnóstico

A suspeita de caso de infecção pelo ZIKV pode ser com base nos sintomas das pessoas que vivem ou visitam áreas com transmissão do vírus ZIKV. O diagnóstico só pode ser confirmado por exames laboratoriais de sangue ou outros fluídos (Brasil, 2019).

O exame laboratorial é definitivo para o diagnóstico da infecção por ZIKV, podendo ser detectado no sangue, na urina, saliva, sêmen, líquido amniótico e líquido

cefalorraquidiano (LCR) com base em técnicas diretas (moleculares) ou indiretas (busca de anticorpos circulantes) (Xavier et al., 2017; Colombo et al., 2018).

O ZIKV pode ser detectado de forma direta por isolamento viral ou por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), que determina a multiplicação de partículas virais (RNA) e amplifica o material genético para encontrar o patógeno. A capacidade de RT-PCR para detectar o RNA do ZIKV no sangue é limitada, porque a viremia por ZIKV é geralmente baixa e limitada ao terceiro e quarto dia após o início da doença, no entanto o exame apresenta alta sensibilidade e especificidade (Colombo et al., 2018; Pereira-Palacio et al., 2018).

Os exames de ensaio imunoenzimático (ELISA), a imunofluorescência indireta e o teste de imunocromatografia rápida, são exames indiretos, realizados por meio de ensaios sorológicos específicos para detectar anticorpos IgM e IgG a partir do quinto dia do início dos sintomas. Entretanto, podem induzir a produção de antígenos de reação cruzada entre o ZIKV e outros flavivírus como o da febre amarela e da dengue (Xavier et al., 2017; Nunes et al., 2018).

Durante a ESPIN o diagnóstico laboratorial foi uma limitação importante para confirmação dos casos, devido à disponibilidade apenas de confirmação dos casos por meio de RT-PCR, devido ao curto período de viremia da doença e muitos casos a coleta do material biológico ter ocorrido após o período oportuno. Contudo, não se pode descartar a infecção apenas com o resultado negativo. O teste rápido foi utilizado durante a epidemia como um método de triagem, porém são inconclusivos para confirmação diagnóstica (França et al., 2018).

1.6. Prevenção

A partir de setembro de 2017 todo caso suspeito de ZIKV passou a integrar a lista nacional de agravos de notificação compulsória, se enquadrando como caso suspeito todo paciente que apresente exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de um dos seguintes sinais e sintomas: febre; hiperemia conjuntival/conjuntivite não purulenta; artralgia/poliartralgia; edema periarticular (Brasil, 2019).

Atualmente não existe antiviral específico para o tratamento do ZIKV, sendo indicado repouso, ingestão de líquidos, analgésico, antitérmico e anti-histamínico.

Mulheres gestantes que vivem em área de transmissão do vírus e apresentarem sintomas da infecção devem procurar atendimento de saúde (OPAS, 2017; WHO, 2018).

A principal medida de prevenção da doença são as de proteção individual para evitar a picada do mosquito e incluem usar roupas (de preferência de cor clara) que cubram o máximo possível do corpo; usando barreiras físicas, como telas de janelas e portas e janelas fechadas; e aplicar repelente de insetos à pele ou roupas que contenham DEET (N,N-dimetil-meta-toluamida), IR3535 ou icaridina de acordo com as instruções do rótulo do produto, uso de mosquiteiros para dormir durante o dia ou no começo da noite (Brasil, 2019).

Estudo recente sobre prevenção do ZIKV através de vacina, concluiu que a vacinação contra vacina febre amarela atenuada (YFV) é protetora contra a infecção pelo ZIKV em modelos de camundongos resistentes e suscetíveis que foram submetidos a uma ou duas imunizações (Vicente et al., 2019). No entanto não há vacina específica para ZIKV disponível até o momento.

1.7. O município de Tangará da Serra

Emancipado em 1976, Tangará da Serra é localizado na região sudoeste mato-grossense, distante cerca de 240 km de Cuiabá, a capital do estado. Segundo a estimativa populacional para o município Tangará da Serra no ano de 2019, é de 103.750 habitantes, quinto mais populoso do estado e se apresenta como a principal cidade de sua microrregião composta por dez municípios, e aproximadamente 2,93% da população de Mato Grosso (MT). Da população total de Tangará da Serra, 90% residem na área urbana, o que representa 25.581 domicílios particulares permanentes. Economia baseia-se na prestação de serviços, agroindústria e agricultura, com destaque para a produção de soja e cana-de-açúcar (IBGE, 2019). De acordo com o Sinasc a média de 1.440 nascidos vivos residentes em Tangará da Serra por ano, tendo três maternidades de referência pública e privada, cadastradas no (CNES) Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SMS, 2019).

O clima do município é o tropical chuvoso quente e úmido, dividido em dois períodos bem definidos: chuvas entre setembro e abril, e estiagem entre maio e agosto. Apresenta temperaturas médias entre 16 e 36 graus, variando de acordo com a época do

ano. Portanto apresenta condições ecológicas e climáticas favoráveis à circulação do arbovírus e a incidência de agravos relacionados a ele no município (Custodio et al., 2019).

No final de novembro de 2015 registrou a introdução do ZIKV em Tangará da Serra, através de confirmação laboratorial por RT-PCR de sintomáticos, tendo até o final do mesmo ano um total de 148 casos suspeitos notificados, sendo 147 casos confirmados e um caso descartado. Em 2016 ocorre um surto com 1.235 casos notificados, incluindo 106 gestantes, sendo a maior concentração de casos até abril de 2016 com declínio de notificações e poucos casos isolados após este ano (SMS, 2019).

CAPÍTULO II

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Apesar da associação entre ZIKV e microcefalia já estar confirmada, nenhum estudo de base populacional foi ainda realizado.

Em 2016, foram registrados 216.207 casos prováveis de febre pelo Z, enquanto em 2017 foram 17.452 casos notificados, segundo análise da taxa de incidência de casos prováveis de ZIKV (número de casos/100 mil habitantes), de acordo com as regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro-Oeste e Norte apresentam as maiores taxas de incidência: 39,3 casos/100 mil hab. e 12,4 casos/100 mil hab., respectivamente. Entre os estados, destacam-se Mato Grosso (65,0 casos/100 mil hab.).

No Brasil a região com a maior prevalência de casos de SCZ foi o Nordeste, seguido pelas regiões Centro-Oeste e Norte.

Emancipada em 1976, e localizada na região sudoeste mato-grossense, distante cerca de 240 km de Cuiabá, a capital do estado. Segundo a estimativa populacional para o município Tangará da Serra no ano de 2019, é de 103.750 habitantes, quinto mais populoso do estado e se apresenta como a principal cidade de sua microrregião composta por dez municípios, e aproximadamente 2,93% da população de Mato Grosso-MT.

Desta forma, elegeu-se uma cidade no interior do Mato Grosso em que foi possível avaliar todos os nascimentos em um período de um ano, durante o surto por este vírus. Esta abordagem permite calcular prevalências e fatores de risco associados sem viés dos relatos de casos e amostras compostas apenas de crianças afetadas ou de mães que tiveram confirmação de infecção na gravidez.

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil epidemiológico das crianças expostas ao vírus Zika no período gestacional materno em Tangará da Serra, MT.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1. Estimar a prevalência de microcefalia atribuível à infecção por ZIKV em Tangará da Serra em 2016.
- 3.2.2. Identificar as características sociodemográficas das mães e nascidos vivos, bem como os dados antropométricos comparando as crianças prováveis expostas e prováveis não expostas.
- 3.2.3. Caracterizar geograficamente o local da residência materna, comparando a região de prováveis expostos e prováveis não expostos ao ZIKV em Tangará da Serra em 2016.

CAPÍTULO IV

ARTIGO I

Evaluation of births in Tangará da Serra (MT, Brazil) during and after the ZIKV outbreak in 2016.

Situação: Artigo em preparação

Periódico: A definir

Citar como: Autores: Juliana Herrero da Silva, Ana Cláudia Pereira Terças-Trettel, Juliano André Boquett, Viviane Karolina Vivi, Giovanni Vinícius Araújo de França, Cesar Victora, Lucia Andréia Nunes de Oliveira, Marina Atanaka dos Santos, Ian Mikardo Lima Feitosa, Marcelo Zagonel de Oliveira, Tamara Vasconcelos, Lavínia Schüler-Faccini

Evaluation of births in Tangará da Serra (MT, Brazil) during and after the ZIKV outbreak in 2016.

Juliana Herrero da Silva^{1,2}, Ana Cláudia Pereira Terças-Trettel^{3,4}, Juliano André Boquett^{2,7,9}, Viviane Karolina Vivi⁴, Giovanny Vinícius Araújo de França⁵, Ronaldo Fernandes Santos Alves⁵, Augusto Cardoso dos Santos^{2,5}, Cesar Victora⁶, Lucia Andréia Nunes de Oliveira¹⁰, Marina Atanaka⁴, Ian Mikardo Lima Feitosa², Marcelo Zagonel de Oliveira^{7,8}, Tamara Vasconcelos⁹, Anna Pires Terra², Lavínia Schüler-Faccini^{2,7,9}

¹Prefeitura Municipal de Tangará da Serra, Secretaria de Saúde, Vigilância Epidemiológica, Tangará da Serra, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

³Universidade do Estado de Mato Grosso, Tangará da Serra, Brasil

⁴Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil

⁵Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

⁶Universidade Federal de Pelotas, Brasil

⁷Instituto Nacional de Genética Médica Populacional - INaGeMP, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

⁸Laboratório de Visualização Avançada e Geoinformática (VIZLab), Programa de Pós-Graduação em Computação Aplicada, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, Brasil

⁹Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

¹⁰Programa de Pós-Graduação em Ciência da Informação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Correspondence to

Lavínia Schuler-Faccini

Departamento de Genética

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053 -Agencia Campus UFRGS

CEP 91501-970

Porto Alegre RS

Brazil

Tel: +51 33086726

Fax: +51 33598010

e-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

ABSTRACT

Prenatal infection with Zika virus (ZIKV) can lead to the development of congenital anomalies, the most severe being congenital Zika syndrome (CZS), which is characterized by microcephaly secondary to brain injury in addition to other congenital defects. Despite the high rates of clinical suspicion of ZIKV infections, the rate of diagnosis with laboratory confirmation is low because many infected individuals remain asymptomatic or because the symptoms are mild and go unnoticed. Despite the large number of cases described in the literature, no population-based study has been conducted, and there are still doubts regarding the prevalence of congenital microcephaly due to ZIKV after an outbreak of this infection in a defined geographic space. In this study, we investigated the characteristics of all live births in the city of Tangará da Serra, Mato Grosso (MT), Brazil, in 2016, the year that included the first ZIKV outbreak in this location. Of 1441 newborns, 106 (7.3%) were from mothers with confirmed or highly probable exposure to ZIKV. All newborns were assessed by a multidisciplinary team using a specific protocol. Five of those exposed to ZIKV presented with microcephaly (34, 7/10.000). Comparatively, in the unexposed group, there were two cases of microcephaly (15/10.000). Macrocephaly was also more prevalent in those exposed to ZIKV, as was neonatal death. Sociodemographic and geographic variables, with the exception of self-reported skin color, did not differ between exposed and presumably unexposed children. One major limitation of this study was the unavailability of a reliable laboratory test; thus, it was not possible to ensure that all children born to asymptomatic mothers were not exposed to ZIKV during pregnancy.

Keywords: ZIKV; microcephaly; epidemiology; live births

INTRODUCTION

In 2015, after the first confirmed outbreak of the Zika virus (ZIKV) in the Americas, there was a rapid and significant increase in the number of births of children with microcephaly; this increase occurred initially in northeastern Brazil, followed by other regions of the country and subsequently other countries in the Americas and the Caribbean (De Oliveira *et al.*, 2017). In 2016, the association between prenatal ZIKV infection and the development of congenital brain anomalies with consequent microcephaly was formally confirmed, and congenital Zika syndrome (CZS) was described (Schuler-Faccini *et al.*, 2016; Rasmussen *et al.*, 2016; Moore *et al.*, 2017, Del Campo *et al.*, 2017).

According to the Brazilian Ministry of Health, 16,348 suspected cases of anomalies possibly related to ZIKV infection were reported from November 2015 to July 2018. Of these, 3,226 (19.7%) were confirmed. The majority of the reported cases were concentrated in the Northeast region (59.3%). The state of Mato Grosso (MT) reported 442 cases, with 182 dismissed cases in the same period (Brasil, 2018).

In Brazil, despite the high rates of clinical suspicion of ZIKV infections (Dos Santos *et al.*, 2016), the rate of laboratory confirmed diagnosis remains low. Clinical symptoms common to other arboviruses, such as the endemic dengue virus (DENV) and Chikungunya virus (CHIKV), make identification difficult (Duffy *et al.*, 2009). ZIKV viremia is limited until the seventh day after the onset of symptoms, resulting in a short presence of ZIKV in body fluids (Corman *et al.*, 2016). Furthermore, the high rate of cross-reactivity in the screening of antibodies specific for ZIKV, especially with DENV and yellow fever (YFV) (Duffy *et al.*, 2009), hinders laboratory diagnosis (Priyamvada *et al.*, 2016). Moreover, studies indicate that the majority of individuals infected with ZIKV can be asymptomatic or that the symptoms are mild and go unnoticed, making the clinical diagnosis minimally sensitive and minimally specific (Netto *et al.*, 2017).

Despite the large number of cases described in the literature, no population-based study has been conducted estimating the prevalence of congenital microcephaly due to ZIKV after an outbreak of this infection in a defined geographical area and at a specific time. Similarly, cofactors, including socioenvironmental and geographic factors that may modify these prevalence rates, are not yet clear.

Thus, in this study, we investigated all live births in Brazil in a city in the state of Mato Grosso during and after an outbreak of ZIKV, seeking to identify adverse outcomes in exposed individuals compared to unexposed individuals, as well as maternal sociodemographic, delivery and birth characteristics.

METHODOLOGY

Sample

This is a cross-sectional observational study that used data from SINASC (Live Birth Information System), SINAN (Information System on Notifiable Diseases) and RESP-Microcephaly (Public Health Event Registry - Microcephaly). SINASC is a database containing newborn data for all livebirths in Brazil; SINAN is a surveillance information system of reportable diseases, and the reporting of DENV, CHIKV and ZIKA is compulsory; RESP - Microcephaly is an online form for the reporting of suspected cases of microcephaly.

The study was conducted in the municipality of Tangará da Serra, located in the southwest region of the state of Mato Grosso, Brazil, 240 km from Cuiabá, the state capital. The estimated population in 2016 of Tangará da Serra was 96,932 inhabitants (3% of the inhabitants of Mato Grosso); it is the main city of the region. Of the inhabitants, 90% reside in the urban area, where there are 25,581 permanent households. The average annual number of births is 1,400; the births are distributed across three maternity centers (all private), one of which is linked to the Unified Health System (SUS, for its acronym in Portuguese).

All live births of children to women residing in the municipality that took place between January 1 and December 31, 2016, were evaluated. The data were extracted from SINASC on September 1, 2017, and categorized into two groups: 1. EXPOSED GROUP: probable or confirmed exposure to ZIKV according to the following criteria: (a) mothers with ZIKV-positive PCR during pregnancy (laboratory criterion; confirmed exposure); (b) mothers with clinical symptoms compatible with ZIKV infection despite not having undergone PCR or undergoing it outside the sensitive period (clinical-epidemiological criterion; probable exposure); or (c) phenotype characteristic of CZS and exclusion of a genetic syndrome or another STORCH (syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus

and herpes virus) infection (clinical-epidemiological criterion); and 2. UNEXPOSED GROUP: the remaining live births.

Data Sources

Data on sociodemographic, delivery and birth characteristics were extracted from the SINASC database. The SINASC is organized based on the data in the Certificate of Live Birth (DNV, for its acronym in Portuguese) filled out by a health professional. The following maternal variables were selected: age (years), schooling (years), skin color (white, brown, black), gestation length (weeks). The following variables related to the newborn were also recorded: sex, birth weight (Z score), birth length (Z score), birth head circumference (Z score), neonatal death, congenital anomaly.

From the SINAN and RESP databases, the following variables related to the gestational period were extracted: diagnosis of acute ZIKV infection, presence of rash or fever, date of onset of symptoms, trimester of symptom onset, results of STORCH and Zika tests.

Clinical Evaluation

Microcephaly was initially investigated at birth and 48 hours after head circumference (HC) measurement according to the criteria established by the Ministry of Health, using the InterGrowth^{21st} standards (Villar *et al.*, 2014) for preterm infants and the World Health Organization (WHO) curves for term infants. Microcephaly was operationally defined as HC less than 2 Z scores below the mean for gestational age at birth and sex. Confirmation of microcephaly and etiological investigation were performed through reviews of medical records, interviews with the mothers and/or guardians, clinical evaluation by medical geneticists, imaging tests (cranial ultrasound, brain computed tomography scan, or brain magnetic resonance image), and laboratory tests (serology or real-time PCR for STORCH and ZIKV infections).

Laboratory analysis

Real-time PCR for ZIKV in symptomatic pregnant women was performed using peripheral blood collected from symptomatic pregnant women on the day the disease was suspected. The samples were centrifuged and aliquoted in the epidemiological surveillance sector of the municipality, preserved and transported in a cryogenic liquid nitrogen container (-196 °C), and stored in an ultrafreezer (-80 °C) until the tests were performed by

the Central Laboratory of Public Health (LACEN, for its acronym is Portuguese) of the Federal District.

Statistical analyses

The study was conducted within the scope of the epidemiological surveillance department of the municipality. Data collection was performed using a specific form for this study, and a database for analysis was created using an Excel[®] spreadsheet through the Epi Info[®] v7.2 software. A small number of records had missing or nonreported information and were not considered in the sample calculation. Prevalence ratios (PRs) and their respective 95% confidence intervals (CI_{95%}) were calculated for sociodemographic, delivery and live birth characteristics.

The mothers' places of residence during pregnancy were georeferenced based on the geographical coordinates of latitude and longitude. The following data were georeferenced: number of live births, number of live births exposed to ZIKV and number of microcephalic births, all in 2016. Hot spot analysis was performed using the Getis-Ord G_i^* method (Getis and Ord, 1992; Ord and Getis, 1995) for the total number of live births and the group of exposed live births. Georeferencing and hot spot analysis were performed with the ArcGis[®] v10.3 software.

Ethical approval

The project was approved in terms of its methodological and ethical aspects by the Research Ethics Committees of the Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA, for its acronym in Portuguese) and the State University of Mato Grosso (UNEMAT), and it was approved by the Brazilian Platform under CAAE number 56176616.2. 1001.5327.

RESULTS

Between January 1 and December 31, 2016, 1,441 live births to women living in Tangará da Serra were recorded. Of these, 106 (7.3%) births were to mothers with probable or confirmed exposure to ZIKV: 36 (34%) had laboratory confirmation (positive real-time PCR), and 70 (66%) were included based on the clinical epidemiological criterion. The latter group included four subgroups: five infants with a dysmorphism and imaging diagnosis of CZS; 11 children of mothers exposed to ZIKV with negative real-time PCR results because sample collection occurred more than seven days after the onset of maternal symptoms; two children of mothers exposed to ZIKV with dengue-positive

IgM (suspicion of cross-reactivity); and 52 children of mothers who had clinical symptoms of ZIKV but did not undergo PCR and/or serology (Table 1).

The highest number of reports of pregnant women with clinical suspicion of ZIKV occurred between November 2015 and April 2016, which coincides with the period of greatest circulation of the virus in the municipality. The highest occurrence of births of children whose mothers were exposed to ZIKV occurred between March and July 2016 (Figure 1).

The main maternal characteristics, as well as the newborn characteristics in the groups categorized as exposed and unexposed to ZIKV, are shown in Table 2. Seven cases of live births with microcephaly were recorded; five of them were diagnosed with CZS, and two were in the unexposed group. In addition to microcephaly, increased head circumference (higher than 2 Z scores above average) was also more prevalent among those exposed to ZIKV. Neonatal deaths were more frequent among those exposed. The only demographic characteristic that differed between the two groups was skin color: white women were more frequently found in the exposed group.

Table 3 shows the clinical data of the seven newborn infants with microcephaly. All those diagnosed with CZS had a head circumference at birth near or less than 3 Z scores below the average and had brain images characteristic of the syndrome. Among the two newborns in the unexposed group, one was diagnosed with holoprosencephaly, and the other was small for gestational age. Thus, the prevalence of severe microcephaly at birth was 41.7/10,000 live births, with a rate of 34.7/10,000 for microcephaly due to congenital ZIKV infection.

All children diagnosed with ZIKV had a negative STORCH test. Serologic ELISA tests for maternal IgG were performed for 71 women considered exposed using blood collected at the time of delivery, and 90.1% were positive.

The geographical distribution of the maternal residences according to the neighborhood of residence during pregnancy is shown in Figure 2. This figure shows the total number of live births, the number of live births exposed to ZIKV and the location of the residence of five microcephalic infants born in 2016 in the urban area of the city of Tangará da Serra, divided by census region in 2016. It is possible to observe that the total number of births varied greatly among the regions, ranging from zero births to the

maximum range of 81 to 100 live births. A similar observation can be made regarding live births to mothers exposed to ZIKV, which ranged from zero to 8 per region. The place of residence of the five microcephalic infant also varied, and it was not possible to identify any clusters in regions indicating greater exposure and, consequently, risk. The ratio of exposed individuals to microcephalic infants varied from 8 exposed individuals to one microcephalic birth in a particular census region to two exposed individuals to one microcephalic birth in another region. The geographic observation and the hot spot analysis regarding live births, live births exposed to ZIKV, and microcephalic infants did not indicate regions of higher risk for births with CZS in Tangará da Serra ($p = 0.6$) (Supplementary Material 1).

DISCUSSION

Despite the unequivocal causal association between congenital ZIKV infection and brain damage leading to microcephaly, the prevalence of exposure and adverse outcomes in defined populations is unclear, as are the possible cofactors that can modify these risks (Barbeito-Andres *et al.*, 2018). The present study, which used a population-based approach covering all births in a medium-sized city for one year during and after the ZIKV epidemic, sought to answer some of these questions. According to data extracted from SINAN in September 2017, the period of greatest ZIKV transmission in the municipality occurred between epidemiological weeks 44/2015 and 16/2016 (November 2015 and April 2016), in which a total of 1,235 cases were confirmed by laboratory or clinical-epidemiological criteria.

Of a total of 1,441 births in 2016, 7.5% of the mothers reported symptoms compatible with ZIKV infection. Less than half of the symptomatic pregnant women had laboratory confirmation by PCR due to losses resulting from blood collection after the viremic period or because the test was not performed. In 2014, during the outbreak in French Polynesia, 11.5% of the population sought treatment for symptoms suggestive of ZIKV fever; of the 741 samples sent for PCR analysis, 51% were positive. On Yap Island, Micronesia, in 2017, a population-based study with home visits estimated that a ZIKV outbreak may have affected approximately 75% of the population, but only 19% were symptomatic (Duffy *et al.*, 2009). Flamand *et al.* (2016), when studying pregnant women in French Guiana, observed that only 17 to 35% were symptomatic, depending on the

region studied. Mitchell *et al.* (2019), using Bayesian models and seropositivity data obtained on Yap Island and in French Polynesia and Puerto Rico, reevaluated estimates of the proportion of asymptomatic cases, which ranged from 50% (Puerto Rico) to 73% (Yap).

Thus, considering the estimated number of asymptomatic cases of between 50% and 80% of individuals infected by ZIKV, we could infer that in Tangará da Serra, in the sample of mothers of children born in 2016, between 15% and 38% were infected by the virus. Interestingly, two of the five newborns with classic CZS in Tangará in 2016 (severe microcephaly, craniofacial disproportion, prominent occiput with excess skin folds, brain ultrasound and magnetic resonance imaging showing enlarged ventricles, simplified gyral pattern, decreased cortex and coarse calcifications) were born to asymptomatic mothers; when they were retrospectively investigated in the laboratory, the ELISA test exhibited positive IgG.

A population-based seroprevalence study in Bahia showed IgG positivity in 63% of the population in 2016 (Netto *et al.*, 2017), almost the same rate observed in French Polynesia (66%) after the 2013 and 2014 outbreaks. (Cauchemez *et al.*, 2016). In Martinique, during the 2015-2016 outbreak, 50% of the population was seropositive (Cousien *et al.*, 2019). In a subsample of 71 pregnant women considered exposed in our study, 90.1% were positive for anti-Zika IgG in samples collected at the time of delivery. This result should be interpreted with caution because IgG may indicate a past infection and not necessarily an infection during pregnancy; additionally, it may reflect cross-reactivity with other flaviviruses, especially dengue, which is also endemic in the region.

These findings lead to a discussion of the risk of congenital anomalies in infants born to mothers with ZIKV infection during pregnancy and the impact of ZIKV on the prevalence of these anomalies at birth. In the present study, microcephaly associated with phenotypic changes characteristic of CZS and brain images showing severe damage were observed in 4.7% of the group considered exposed, with a prevalence at birth of 34/10,000 live births. Hoinen *et al.* (2017) observed a 4% prevalence of microcephaly in 442 completed pregnancies with laboratory-confirmed exposure to ZIKV in North American states. Reynolds *et al.* (2017) updated this estimate with the finding of 972 completed pregnancies with laboratory evidence of ZIKV infection, observing a 5% rate of congenital defects related to the virus for all gestational periods and a rate of 11% when the analysis

was restricted to infections in the first trimester of pregnancy. Our study was restricted to clinical observations up to the time of hospital discharge and therefore certainly did not include anomalies that may be present in the absence of microcephaly, such as anomalies in brain imaging or in the fundus of the eye (Brasil *et al.*, 2016; Ventura & Ventura, 2018).

In Brazil, the prevalence of microcephaly at birth associated with ZIKV in the years 2015-2016 varied greatly according to the geographical region, with a peak of 49.9/10,000 in the Northeast Region in November 2015 (Oliveira *et al.*, 2016). The Central-West Region was predominantly affected by the so-called second wave of ZIKV, and the maximum estimated risk of microcephaly due to congenital infection in this region was 14.5/10,000 live births in 2016. In the present study, Tangará da Serra recorded 34,7/10,000 cases of microcephaly compatible with congenital infection, much higher than the maximum rate estimated by Oliveira *et al.* (2016) for the Central-West Region. Explanations for this difference may include the fact that all births in the city were evaluated, and the head circumference at birth was recorded in the Declaration of Live Birth (DNV), which was not mandatory in that year for the rest of the country. Thus, there was no lack of notification or underreporting. However, all five cases were severe and allowed only visual identification, with differential diagnoses of genetic syndromes performed by experienced geneticists. The total number of 1,441 births is a small denominator and led to a large 95% confidence interval (CI) of between 15 and 81. Even so, the lower limit of the CI was higher than the maximum value estimated for the Central-West Region by other authors.

Questions regarding regional differences in adverse outcomes, especially microcephaly, have been discussed in the literature (Barbeito-Andrés *et al.*, 2018). In Tangará da Serra, we sought to explore differences in spatial distribution and sociodemographic factors. An analysis performed to identify geographic clusters within the urban region of Tangará da Serra did not show statistically significant concentrations of maternal seropositivity or even microcephaly cases. The spatial correlation showed that locations with a possible higher concentration of cases were explained by their higher population density. There was no difference in most sociodemographic variables; the exception was skin color, in that women who self-reported as white were likely to be present in exposed groups. A study evaluating the spatial distribution and socioeconomic variables of births with and without microcephaly in the city of Recife, Pernambuco,

observed a strong association between precarious housing and living conditions and a high prevalence of microcephaly (Souza *et al.*, 2018). This association was not observed in Tangará da Serra, perhaps because of the very small sample or because the social and housing conditions are more uniform than those in the large Brazilian capitals. The differences found in skin color and exposure may be explained by the small sample size.

In conclusion, this is the first population-based study conducted in a defined geographic space that investigates the prevalence of congenital microcephaly due to ZIKV after an outbreak of this infection. An investigation of the socioenvironmental cofactors that can modify this prevalence is essential for a better understanding of the problem. Thus, this study may serve as a model for the investigation of possible outbreaks of infections in a defined geographical space in the future.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the municipality of Tangará da Serra for all help and for providing health facilities during the execution of this project.

FUNDING

This study was funded by INAGEMP–National Institute of Population Medical Genetics grant CNPq (465549/2014-4), CAPES (88887.136366/2017-00) and FAPERGS (17/2551-0000521-0); Project: Zika vírus: Uma abordagem translacional (CNPq grant 440763/2016-9); and Project: A História Natural do Zika Vírus (Ministry of Health grant 929698560001160-02).

REFERENCES

Barbeito-Andrés J, Schuler-Faccini L, Garcez PP. Why is congenital Zika syndrome asymmetrically distributed among human populations? PLoS Biol; 2018; 16(8): e2006592. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006592>

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 30 de 2018. Boletim Epidemiológico. 2018; 49(39): 1-8.

Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15; 375(24): 2321-2334. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602412>

Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016 May 21; 387(10033): 2125-2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00651-6)

Corman, VM *et al.* “Assay optimization for molecular detection of Zika virus.” *Bulletin of the World Health Organization* 2016; 94(12): 880-892. <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/12/16-175950.pdf>

Cousien A, Abel S, Monthieux A, Andronico A, Calmont I, Cervantes M, *et al.* Assessing Zika Virus Transmission Within Households During an Outbreak in Martinique, 2015-2016. *Am J Epidemiol.* 2019 Jul 1; 188(7):1389-1396. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz091>

De Oliveira WK, de França GVA, Carmo EH, *et al.* Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet.* 2017 Aug 26; 390(10097): 861-870. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31368-5)

Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, *et al.* The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet.* 2017; 173: 841–57. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38170>

Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, *et al.* Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome - Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med* 2016; 375: 1598-1601. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1609015>

Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, *et al.* Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009; 360(34): 2536–43. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715>

Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G, Favre A, *et al.* The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill.* 2017 Nov; 22(44): 17-00102. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102>

Getis A, Ord JK. The analysis of spatial association by use of distance statistics. *Geogr Anal.* 1992; 24: 189–206. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1992.tb00261.x>

Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, *et al.* Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA.* 2017 Jan 3; 317(1): 59-68. doi: 10.1001/jama.2016.19006. PubMed PMID: 27960197. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19006>

Mitchell PK, Mier-Y-Teran-Romero L, Biggerstaff BJ, Delorey MJ, Aubry M, Cao-Lormeau VM, *et al.* Reassessing Serosurvey-Based Estimates of the Symptomatic Proportion of Zika Virus Infections. *Am J Epidemiol.* 2019 Jan 1; 188(1): 206-213. doi: 10.1093/aje/kwy189. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy189>

Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, *et al.* Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1; 171(3): 288-295. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>

Netto EM, Moreira-Soto A, Pedroso C, *et al.* High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks. *MBio.* 2017 Nov 14; 8(6): e01390-17. pii: e01390-17. doi: 10.1128/mBio.01390-17.

Oliveira, WK; Cortez-Escalante J; Oliveira, WTG, *et al.* Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy – Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65: 242-247.

Ord JK, Getis A. Local spatial autocorrelation statistics: distributional issues and an application. *Geogr Anal.* 1995; 27: 286–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00912.x>

Priyamvada L, Quicke KM, Hudson WH, *et al.* Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jul 12; 113(28): 7852-7. doi: 10.1073/pnas.1607931113.

Rasmussen, SA; Jamieson, DJ; Margaret, AH; Petersen, L. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1981-1987. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsrl604338>

Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, Bingham A, *et al.* Vital signs: update on zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital zika virus exposure - U.S. Zika pregnancy registry, 2016. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2017; 66: 366–373. 10.15585/mmwr.mm6613e1.

Souza WV, Albuquerque MFPM, Vazquez E *et al.* Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC Public Health.* 2018 Jan 12; 18(1): 130. doi: 10.1186/s12889-018-5039-z.

Ventura CV, Ventura LO. Ophthalmologic Manifestations Associated With Zika Virus Infection. *Pediatrics.* 2018 Feb; 141(Suppl 2): S161-S166. doi: 10.1542/peds.2017-2038E.

Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014 Sep 6; 384(9946): 857-68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.

Table 1. Live births in Tangará da Serra-MT-Brazil in 2016 according to exposure to ZIKV and diagnostic criteria.

Class.	N (1441)	(%)
Without known exposure; asymptomatic mothers	1.335	92,6
Exposed	106	7,4
PCR + during pregnancy	36	2,5
Clinic and epidemiologic criteria	70	4,9

Table 2. Maternal and newborn characteristics in Tangará da Serra-MT, Brazil, 2016.

	Exposed N (%)	Non-exposed N (%)	PR^a (CI_{95%})^b	p-value
Maternal variables				
Age (years)				
≤ 35	97 (7.3)	1236 (92.7)	1.00	0.33
≥ 36	9 (8.3)	99 (91.7)	1.14 (0.59-2.20)	
Schooling (years)				
≤ 7	1 (7.7)	12 (92.3)	1.03 (0.15-6.83)	0.44
8-11	11 (6.5)	159 (93.5)	0.87 (0.47-1.58)	0.33
≥ 12	94 (7.5)	1164 (92.5)	1.00	
Skin color				
White	32 (10.8)	263 (89.2)	1.00	
Black + Brown	74 (6.9)	1028 (93.1)	0.69 (0.42-0.92)	0.02
Newborn variables				
Pregnancy duration (weeks)				
< 37	19 (10.2)	168 (89.8)	1.46 (0.91-2.34)	0.06
≥ 37	87 (6.9)	1167 (93.1)	1.00	
Sex				
Male	59 (8.3)	648 (92.7)	1.00	0.08
Female	47 (6.4)	687 (93.6)	1.30 (0.90-1.88)	
Birth Weight (Z score)				
≤ -2	1 (4.5)	21 (95.5)	0.62 (0.90-4.22)	0.35
-1.99 to +1.99	98 (7.4)	1230 (92.6)	1.00	
≥ +2	7 (7.7)	84 (92.6)	0.96 (0.46-2.00)	0.44
Birth Length (Z score)				
≤ -2	4 (7.7)	48 (92.3)	1.03 (0.39-2.69)	0.45
-1.99 to +1.99	92 (7.5)	1138 (92.5)	1.00	
≥ +2	10 (6.3)	149 (93.7)	0.84 (0.44-1.58)	0.30
Head Circumference (Z score)				
≤ -2	5 (71.4)	2 (28.6)	11.94 (7.08-20.10)	<0.0001
-1.99 Z to +1.99	69 (6.0)	1084 (94.0)	1,0	

$\geq +2$	31 (11.1)	249 (89.9)	1.85 (1.24-2.77)	0.002
Neonatal Death				
Yes	4 (18.2)	18 (81.8)	2.53 (1.02-6.26)	0.05
No	102 (7.2)	1317 (92.8)	1.00	

^aPR: prevalence ratio.

^bCI_{95%}: confidence interval 95%.

Table 3. Clinical characteristics: microcephalic (-2 Z score) live births in Tangará da Serra, MT, Brazil

ID	MA	GA	Sex	HC Z	Weight Z	Length Z	Trim	CZS	Neuro CZS	CT-Scan
10	27	39	M	-5.3	-1.7	-2.4	-	+	+	C, V, A, Vol.
12	28	39	F	-5.0	-1.1	-1.9	-	+	+	C, V, A, Vol
13	24	37	M	-3.1	-1.7	-1.6	1	+	+	C, V, A, Vol
183	27	34	M	-4.2	-1.5	-2.1	1	+	+	C, V, A, Vol.
185	27	39	F	-2.9	-2.4	-2.1	1	+	+	C, V, A, Vol.
188	21	35	M	-5.0	-1.6	0	-	-	-	Holoprosencephaly
217	23	36	M	-2.0	-2.7	-0.5	-	-	-	No abnormalities

ID = Identity code; MA = maternal age; GA = Gestational age in weeks; HC = Head Circumference; Z = Z score according Intergrowth 21st ; Trim = trimester of maternal symptoms; CZS = Clinical Diagnosis of CZS: Microcephaly; craniofacial disproportion; closed fontanels; ridged and overlapped skull sutures; narrow forehead; occipital prominence; prominent supraorbital bone; nuchal, forehead and scalp redundant skin; Neuro CZS = irritability, poor interaction with the environment, hypertonia, dystonic movements, persistent primitive reflexes, increased deep tendon reflexes; C = Calcifications; V = ventriculomegaly; A = Atrophy; Vol = volume; + = presence; - = absence

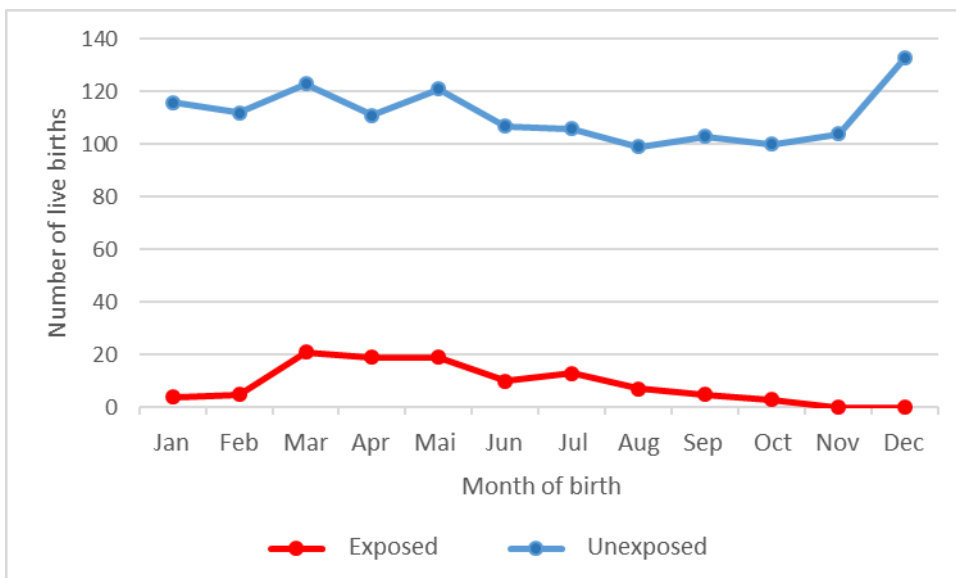


Figure 1. Number of live births, according to maternal exposure to ZIKV, Tangará da Serra-MT, 2016.

Source: Live Birth Information System (SINASC) and Disorders Notification Information System (SINAN); data extracted on 09/01/2017.

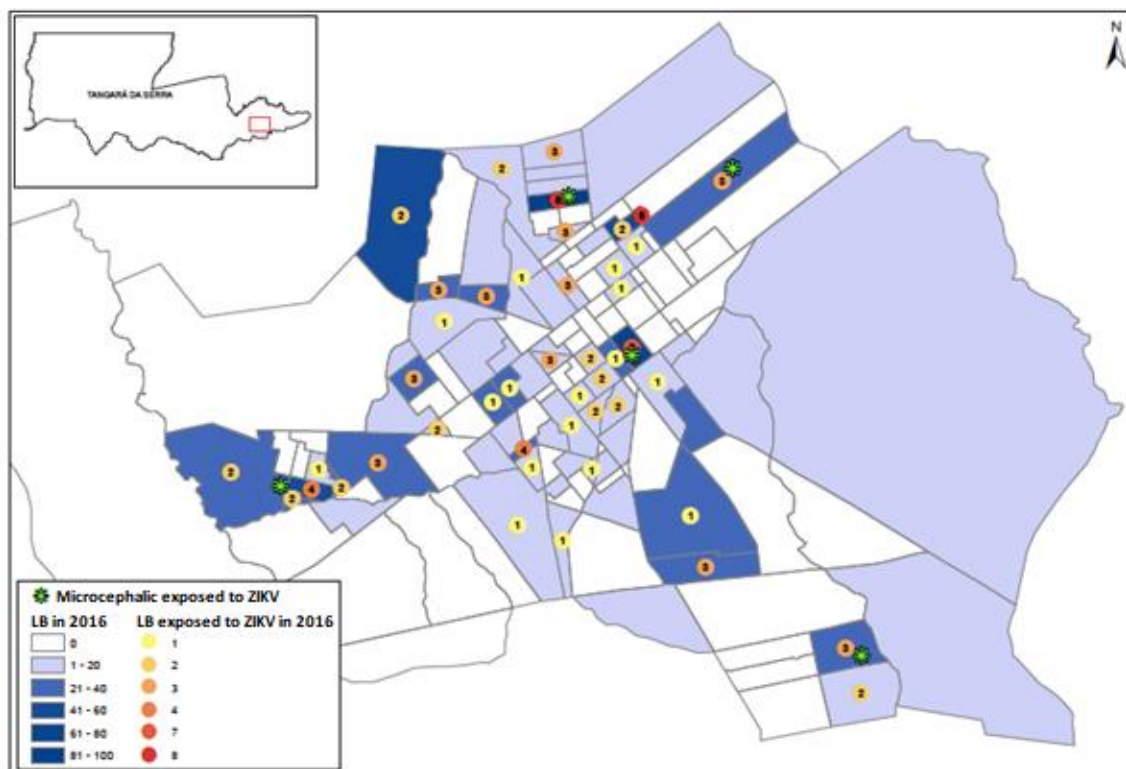
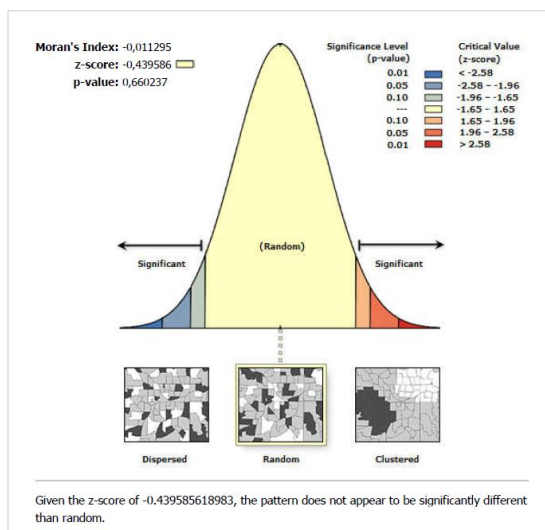
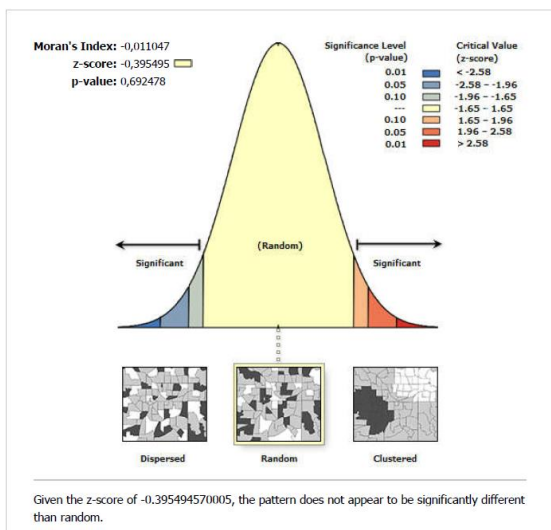
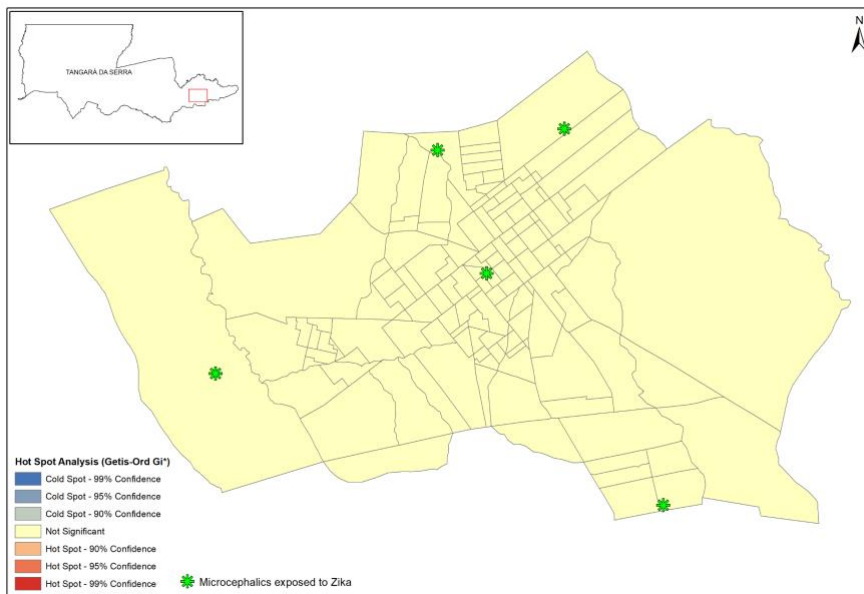


Figure 2. Distribution of live births from mothers exposed to ZIKV and microcephalic livebirths in the urban area of Tangará da Serra-MT, 2016. LB: live birth.

Supplementary Material 1 - Hot Spot Analysis for live births and exposed live births



CAPÍTULO V

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir dos resultados obtidos, foi possível cumprir com os objetivos propostos para o presente estudo:

Estimar a prevalência de microcefalia atribuível à infecção por ZIKV em Tangará da Serra em 2016.

A prevalência de microcefalia ao nascimento foi de 4,8/1.000 nascidos vivos e de 3,5/1.000 atribuível à infecção congênita por ZIKV em 2016.

Identificar as características sociodemográficas das mães e nascidos vivos, bem como os dados antropométricos comparando as crianças prováveis expostas e prováveis não expostas.

Foram registrados sete casos de nascidos vivos com microcefalia; cinco deles com diagnóstico de Síndrome congênita do vírus Zika e dois no grupo dos não expostos. Observa-se que não apenas a microcefalia foi mais prevalente entre os com exposição ao ZIKV, mas também o perímetro cefálico aumentado (superior a 2 escores Z acima da média).

Todos os diagnosticados com SZC tiveram perímetro cefálico ao nascimento inferior a 3 escores Z abaixo da média. Dentre os dois nascidos no grupo não exposto, um foi diagnosticado com holoprosencefalia e o outro era pequeno para idade gestacional.

Óbitos neonatais foram mais frequentes entre os expostos. A única característica demográfica diferencial entre os dois grupos foi a cor de pele, sendo mulheres brancas mais frequentemente encontradas no grupo exposto. A microcefalia foi significativamente associada à presença de sintomas maternos no primeiro trimestre de gravidez (OR 66,85; IC_{95%} 11,59-385,56).

Caracterizar geograficamente o local da residência materna, comparando a região de prováveis expostos e prováveis não expostos ao ZIKV em Tangará da Serra em 2016.

É possível observar que o número total de nascimentos é bastante heterogêneo entre os setores, variando desde zero nascimento até a faixa máxima de 81 a 100 nascidos vivos. Observação semelhante pode ser realizada com relação aos nascidos vivos expostos ao ZIKV, variando desde zero até 8 por região. O local de moradia dos 5 indivíduos microcefálicos também é diverso, não sendo possível identificar um agrupamento em alguma região de maior exposição e, conseqüentemente, risco. A relação de expostos por microcefálicos varia de: 8 indivíduos expostos com um nascimento microcefálico em determinada região censitária para dois indivíduos expostos com um nascimento microcefálico em outra. A observação geográfica e a análise de *Hot Spot* relacionando nascidos vivos, nascidos vivos expostos ao ZIKV, e microcefálicos, não indicam regiões de maior risco para nascimentos com a síndrome congênita do ZIKV em Tangará da Serra-MT.

CAPÍTULO VI

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albuquerque MFPM, Souza WV, Araújo TVB, Braga MC, Filho DBM, Ximenes RAA, Filho DAM, Brito CAA, Valongueiro S e Melo APL et al (2018) Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. *Cad. Saúde Pública* 34:1-14.

Alcantara D, O'Driscoll M (2014) Congenital microcephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 166C:124–139.

Azevedo MB, Coutinho MSC, Silva MA, Arduini DB, Lima JDV, Monteiro R, Mendes BNB, Lemos MCF, Noronha CP e Saraceni V (2017) Manifestações neurológicas em doenças arbovirais emergentes na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, 2015-2016. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 51: 347-51.

Barbeito-Andrés J, Schuler-Faccini L, Garcez PP (2018) Why is congenital Zika syndrome asymmetrically distributed among human populations?. *PLoS Biol.*

Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA e Crovella S (2018) Prevalência da síndrome de Guillain-Barré entre casos infectados pelo vírus Zika: uma revisão sistemática e metanálise. *Braz J Infect Dis* 22: 137-41.

Brogueira P e Miranda AC (2017) Vírus Zika: Emergência de um Velho Conhecido. *Medicina Interna* 24: 146-53.

Brunoni D, Blascovi-Assis SM, Osório AAC, Seabra AG, Amato CALH, Teixeira MCTV, Rocha MM e Carreiro (2016) Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. *Cien Saude Colet* 21:3297-302.

Carvalho IF, Alencar PNB, Andrade MDC, Silva PGB, Carvalho EDF, Araújo LS, Cavalcante MPM e Sousa FB (2019) Avaliação clínica e radiológica oral em pacientes com vírus Zika congênito. *J. Appl. Oral. Sci.* 27: 1-10.

Colombo TE, Terzian ACB, Júnior JPA, Parreira R, Cabrera EMS, Santos INP, Reia AFN, Costa FR, Cruz LEAA e Rombola PL et al (2018) Detecção de zika: comparação de metodologias. *Braz. J. Microbiol.* 49: 144-47.

Costello A, Dua T, Duran P, Gulmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, Pires J, Ramon-Pardo P, Rollins N e Saxena S (2016) Definindo a síndrome associada à infecção congênita pelo vírus zika. *Bull. World. Health. Organ.* 94: 406-06a.

Custódio JMO, Nogueira LMS, Souza DA, Fernandes MF, Oshiro ET, Oliveira EF, Piranda EM e Oliveira AG (2019) Fatores abióticos e dinâmica populacional de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* em uma área endêmica da dengue no Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 61: 1-9.

De Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, de Melo APL, Valongueiro S, de Albuquerque MFPM, Braga C e Filho SPB et al (2018) Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 18:328-336.

Del Campo MD, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, França GVA, Aix AG, Soriqúi MJR, Wanderley HYC e Sanseverino MVT et al (2017) O espectro fenotípico da síndrome congênita do zika. *J. Med. Gen.* 173A: 841-57.

Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Neto CM, Filho GLA, Junior HW, Santos HFBE, Steibel JAP e Filho JB et al (2017) Zika Virus infection in pregnant women and microcephaly *Rev. Bras. Ginecol Obstet* 39:235-48.

Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S e Dubray C et al (2009) Surto de vírus zika na ilha Yap, Estados Federados da micronésia. *New Eng. J. Med.* 360: 2536-43.

Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, Linden VV e Silva PFS (2016) Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Caderno de Saúde Pública.* 32:1-3

Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, Oliveira JV, Diallo M et al. (2014). Evolução molecular do vírus Zika durante seu surgimento no século 20 (th). *PLoS Negl Trop Dis* 8:e2636.

França GVA, Pedi VD, Garcia MHO, Carmo GMI, Leal MB e Garcia LP (2018) Síndrome congênita associada á infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. *Epidemiologia e Serviço de Saúde.* 27: 1-13.

Freire CCM, Palmisano G, Braconi CT, Cugola FR, Russo FB, Beltrão-Braga PCB, Iamarino A e Neto AFL et al (2018) NS1 codom usage adaptation to humans in pandemic Zika vírus. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 113: 1-8.

Freitas PSS, Soares GB, Mocelin HJS, Lacerda LCX, Prado TN, Sales CMM, et al. (2019) Síndrome congênita do vírus Zika: perfil sociodemográfico das mães. *Rev Panam Salud Publica.* 43: e24.

Herber S, Silva AA, Sanseverino MTV, Friedrich L, Ranieri TMS, Favreto C, Fraga LR, Terra AP et al (2019) Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. *J. Pediatr.* 95: 600-606.

Kantor IN (2018) Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas. *Medicina (B Aires)* 78: 23-28.

Leal MC, Muniz LF, Caldas Neto SS, van der Linden V e Ramos RC (2017) Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol* 1-3.

Leite RFP, Santos MSA, Ribeiro EM, Pessoa ALS, Lewis DR, Giacheti CM e Cavalcanti LPG (2018) Triagem auditiva de crianças com síndrome congênita pelo vírus Zika atendidas em Fortaleza, Ceará, 2016. *Epidemiol Serv Saude* 27: 1-10.

Lima GP, Rozenbaum D, Pimentel C, Frota ACC, Vivacqua D, Machado ES, Sztajnbok F, Abreu T, Soares RA, Hof RA CB, Hofer CB (2019) Factors associated with the development of Congenital Zika Syndrome: A case-control study. *BMC Infectious Diseases*.

Marcondes CB e Ximenes MFFM (2016) Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop* 49: 4-10.

Martins RS, Fróes MH, Saad LC, Ignácio Junior SM, Prado WDA, Figueiredo EM, Sato HK, Ciccone FH, Guimarães TC e Katz G (2018) Descrição dos casos de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV no estado de São Paulo, no período 2015 a 2017. *Epidemiol Serv Saude* 27: 1-10.

Miranda-Filho DB, Martelli CMT, Ximenes RAA, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, Dhália R, Franca RFO, Marques Junior ETA e Rodrigues LC (2016) Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health* 106: 598-600.

Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. (2017) Caracterizando o Padrão de Anomalias na Síndrome Congênita do Zika para Clínicos Pediátricos. *JAMA Pediatr.* 171: 288-295.

Musso D e Gubler DJ (2016) Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* 29: 487-524.

Nóbrega MEB, Araújo ELL, Wada MY, Leite PL, Dimech GS e Pércio J (2018) Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. *Epidemiol Serv Saude* 27: 1-12.

Nunes ARD, Alves BEB, Pereira HWB, Nascimento YM, Morais IC, Fernandes JV, Araújo JMG e Lanza DCF (2018) Improved reverse transcription-polymerase chain reaction assay for the detection of flaviviruses with semi-nested primers for discrimination between dengue virus serotypes and Zika virus. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 113: 1-9.

Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Kuchenbecker RS e Schmidt MI (2017) Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: A surveillance-based analysis. *Lancet* 390: 861-870.

Orioli IM, Dolk H, Lopez-Camelo JS, Mattos D, Poletta FA, Dutra MG, Carvalho FM, Castilla EE (2017) Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *BMJ*.

Pacheco-Romero J (2016) Zika virus: A new challenge for obstetricians and gynecologists. *Rev. peru. ginecol. obstet.* (En línea) 62: 219-242.

Parrini E, Conti V, Dobyns WB, Guerrini R. (2016) Genetic Basis of Brain Malformations. *Mol Syndromol*. 7: 220–233.

Pereira-Palacio JC, Gaviria-Mejía LJ, Zea-Castrillón S, Arbelaez PEJ e Bedoya A (2018) Descripción de pruebas moleculares en el diagnóstico del virus Zika en el periodo 2008-Febrero 2018. Revisión sistemática. *NOVA* 16: 81-93.

Rebolledo-García D, González-Vargas PO e Salgado-Calderón I (2018) Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Med Int Méx* 34: 72-81.

Ribeiro IG, Andrade MR, Silva JM, Silva ZM, Costa MAO, Vieira MACS, Batista FMA, Guimarães H, Wada, MY e Saad E (2018) Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. *Epidemiol Serv Saude* 27: 1-11.

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM e Wanderley HY (2016) Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65: 59-62.

Secretaria Municipal de Saúde (SMS) (2019) 1º Boletim epidemiológico das doenças transmitidas pelo vetor aedes aegypti 2019. Tangará da Serra-MT.

Souza WV, Albuquerque MFPM, Vazquez E et al (2018) Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. *BMC Public Health*.

Song BH, Yun SI, Woolley M e Lee YM (2017) Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol* 308: 50-64.

Talero-Gutiérrez C, Rivera-Molina A, Pérez-Pavajeau C, Ossa-Ospina I, Santos-García C, Rojas-Anaya M e de-la-Torre A (2018) Zika virus epidemiology: from Uganda to world pandemic, an update. *Epidemiol Infect* 146: 673-679.

Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, Yao B, Shin J, Zhang F, Lee EM et al (2016) Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 18: 587-590.

Teixeira GA, Enders BC, Carvalho ALB, Dantas DNA, Carvalho GAFL e Silva AN (2018) Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Cien Saude Colet*.

Tham HW, Balasubramaniam V, Ooi MK e Chew MF (2018) Viral Determinants and Vector Competence of Zika Virus Transmission. *Front Microbiol* 9: 1-11.

Vicente AC, Guedes-da-Silva FH, Dumard CH, Ferreira VNS, Costa IPS, Machado RA, Barros-Aragão FGQ, Neris RLS, Santos JS, Miranda IA et al (2019) Yellow Fever Vaccine Protects Resistant and Susceptible Mice Against Zika Virus Infection. *bioRxivorg* 1-35.

Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, *et al* (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 6: 857-68.

Vindas-Guerrero S e Alfaro-Campos CG (2018). Caso de infección por virus Zika con alteración neurológica. *Acta Med Costarric* 60: 136-138.

Xavier AR, Kanaan S, Bozzi RP e Amaral LV (2017) Clinical and laboratory diagnosis of Zika fever: an update. *J Bras Patol Med Lab* 53: 252-257.

Zanluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV, Santos CND e Luz K (2015) First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110: 569-572.

Recursos da Internet

Brasil (2019) Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde 3:413-63 http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf (accessed 13 December 2019).

Brasil (2019) Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a semana epidemiológica 12 de 2019 e levantamento rápido de índices para Aedes aegypti (LIRAA) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Bol. Epidemiológico* 50: 3-18 <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/30/2019-013-Monitoramento-dos-casos-de-arboviroses-urbanas-transmitidas-pelo-Aedes-publicacao.pdf>.

Brasil (2017) Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde 2:390-439 <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf> (accessed 10 September 2019).

Brasil (2017) Orientações integradas de vigilância e atenção e atenção à saúde no âmbito da Emergência de saúde pública de importância nacional. Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde 1:9-160 http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf (accessed 10 September 2019).

Brasil (2017) Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Ministério da Saúde. *Bol. Epidemiológico* 48: 1-13 <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/15/2017-028-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-35.pdf> (accessed 03 September 2019).

Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) (2019). Tabnet Brasil, (accessed 13 December 2019).

European Centre for Disease Prevention and Control (2016) Rapid risk assessment: vírus Zikadisease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-zika-virus-disease-epidemic-potential-association-4> (accessed 03 September 2019).

Instituto de Geografia e Estatística (2019) IBGE cidades: Tangará da Serra – MT. (accessed 13 December 2019).

Oxford Material and Perinatal Health Institute (OMPHI) (2019). Práticas alimentares e monitoramento do crescimento de pré- termos: implementação do protocolo INTERGROWTH-21st. Padrões de Crescimento Infantil da OMS para o período fetal e neonatal e dar ferramentas para a continuidade dos cuidados desde a concepção até 5 anos de idade <https://www.gfmer.ch/omphi/interpractice/index-portuguese.htm> (accessed 20 December 2019).

Pan American Health Organization (2017) Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases, http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33895/9789275119365_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 03 September 2019).

World Health Organization (WHO) (2018) Zika virus, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus> (accessed 10 September 2019).

CAPÍTULO VII

ANEXO

Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016.

Situação: Publicado

Periódico: Revista Epidemiologia E Serviços De Saúde.

Citar como: Silva Juliana Herrero da, Terças Ana Cláudia Pereira, Pinheiro Laura Castelo Branco, França Giovanni Vinícius Araújo de, Atanaka Marina, Schüler-Faccini Lavínia. Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2018 [cited 2019 June 05]; 27(3): e2018008.

ARTIGO
ORIGINAL


Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016*

doi: 10.5123/S1679-49742018000300017

Profile of congenital anomalies among live births in the municipality of Tangará da Serra, Mato Grosso, Brazil, 2006-2016

Perfil de anomalias congênitas en nascidos vivos en el municipio de Tangará da Serra, Mato Grosso, Brasil, 2006-2016

Juliana Herrero da Silva¹
Ana Cláudia Pereira Terças²
Laura Castelo Branco Pinheiro²
Giovanny Vinicius Araújo de França⁴
Marina Atanaka⁵

Lavinia Schüller-Faccini³ –  orcid.org/0000-0002-2428-0460

¹Prefeitura Municipal de Tangará da Serra, Secretaria Municipal de Saúde, Tangará da Serra, MT, Brasil

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Porto Alegre, RS, Brasil

³Universidade do Estado de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, Tangará da Serra, MT, Brasil

⁴Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

⁵Universidade Federal de Mato Grosso, Departamento de Saúde Coletiva, Cuiabá, MT, Brasil

Resumo

Objetivo: descrever as anomalias congênitas (ACs) entre nascidos vivos de mães residentes em Tangará da Serra, MT, Brasil, durante o período 2006-2016. **Métodos:** estudo descritivo, com dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc). **Resultados:** de 15.689 nascimentos, 77 foram registrados com ACs (4,9/1.000); houve incremento de 80,7% no registro de AC em 2016, representando 10,3/1.000 nascidos vivos, incluídos cinco casos de microcefalia; a prevalência de AC foi maior entre crianças de mulheres maiores de 35 anos de idade (razão de prevalência [RP] = 1,91; intervalo de confiança [IC_{95%}] 1,01;3,60), prematuros (RP=2,22; IC_{95%} 1,26;3,92) e com baixo peso ao nascer (RP=3,21; IC_{95%} 1,86;5,54). **Conclusão:** observou-se baixa prevalência de AC, possivelmente relacionada ao sub-registro no nascimento; o aumento observado em 2016 pode estar relacionado à epidemia de Zika como causa de microcefalia, e à maior atenção dos profissionais de saúde às ACs durante a emergência em Saúde Pública.

Palavras-chave: Anormalidades Congênitas; Nascimento Vivo; Sistemas de Informação; Vigilância em Saúde Pública; Infecção pelo Zika vírus; Microcefalia.

*Este projeto conta com o apoio financeiro do Ministério da Saúde - Fundo Nacional de Saúde, processo nº 25000.162050/2016-86

Endereço para correspondência:

Lavinia Schüller-Faccini – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Agência Campus Vale, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 91501-970
Caixa Postal: 15053
E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br



Introdução

As anomalias congênitas (ACs) são distúrbios de desenvolvimento de origem pré-natal presentes ao nascimento, e podem ser estruturais (deformidades físicas), funcionais (alterações neuromotoras) ou metabólicas (por exemplo, os erros inatos de metabolismo, fenilcetonúria, entre outros). Suas causas podem ser genéticas, ambientais ou multifatoriais.^{1,2} Na maioria dos casos, a etiologia permanece desconhecida e as causas ambientais (teratógenos) ainda são pouco estudadas, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil.^{1,3} Estima-se que as anomalias congênitas estão presentes em 2 a 3% dos nascidos vivos, e que podem chegar a 5% se as alterações diagnosticadas mais tardiamente, como as anomalias cardíacas, renais e pulmonares, forem contabilizadas.² Entre 1980 e 2007, houve grande redução proporcional dos óbitos infantis secundários devidos a causas infecciosas e respiratórias, enquanto as ACs permaneceram estáveis, sendo estas a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil.^{1,4} Semelhante fenômeno foi descrito em outro país latino-americano, o Chile, entre 2001 e 2010.⁵

A partir de 1999, foi incluído um campo na DNV para registro das ACs, o que torna o Sinasc um instrumento importante para monitoramento de ACs no Brasil.

O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) foi instituído em 1990 pelo Ministério da Saúde com o objetivo de fornecer dados sobre os nascidos vivos, extraídos da Declaração de Nascido Vivo (DNV).^{6,7} A partir de 1999, foi incluído um campo na DNV para registro das ACs, codificadas conforme o Capítulo XVII da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10),³ o que torna o Sinasc um instrumento importante para monitoramento de ACs no Brasil.⁸

Com a emergência nacional causada pelo vírus Zika e sua associação com microcefalia,⁹ o serviço de vigilância epidemiológica do município de Tangará da Serra, Mato Grosso, Brasil, percebeu a importância de ter o registro do perímetro cefálico e do comprimento ao nascer dos nascidos vivos (dados até então ausentes

da DNV) e instituiu, em todas as maternidades locais, a obrigatoriedade de seu registro manual a partir de 2016. Em 2017, a iniciativa foi estendida a todo o território nacional em atendimento à recomendação do Ministério da Saúde.

Na busca por compreender o comportamento das anomalias congênitas em Tangará da Serra nos últimos 11 anos (2006-2016), período que antecedeu a emergência da síndrome congênita por Zika (SCZ), bem como durante a ocorrência dessa doença com transmissão continuada do vírus, o presente estudo teve como objetivo descrever as anomalias congênitas em nascidos vivos de mães residentes em Tangará da Serra no período de 2006 a 2016.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, com base nos dados da DNV e do Sinasc referentes ao período compreendido entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2016, consultados no segundo semestre de 2017. Foram incluídos todos os nascidos vivos residentes no município de Tangará da Serra, localizado na região sudoeste mato-grossense, a 240km de Cuiabá, capital do estado. A população local, estimada em 2017, era de 98.828 habitantes, com uma média anual de 1.445 nascidos vivos. Tangará da Serra é a principal cidade de sua microrregião e sexta maior de Mato Grosso, com cerca de 3% da população do estado;¹⁰ possui 211 estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, inscritos no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Entre esses estabelecimentos, encontram-se quatro hospitais, três com maternidade.¹¹

Foram incluídos todos os nascidos vivos entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2016, com base em dados do Sinasc extraídos em 1º de setembro de 2017. O Sinasc é organizado a partir dos registros na Declaração de Nascido Vivo, feitos pelo profissional de saúde. Para esta análise, foram selecionadas as seguintes variáveis da DNV:

- a) data de nascimento (dia, mês e ano);
- b) sexo do nascido vivo (masculino; feminino);
- c) peso ao nascer (em gramas: igual ou superior a 2.500g; inferior a 2.500g);
- d) idade materna (em anos: menor que 35; 35 ou mais);
- e) escolaridade materna (em anos de estudo: até 7; 8 a 11; 12 ou mais);

- f) número de gestações anteriores (nenhuma; uma; duas; três ou mais);
- g) número de filhos nascidos vivos (nenhum; um; dois; três ou mais);
- h) número de perdas fetais (nenhuma; uma; duas ou mais);
- i) duração da gestação (em semanas: menos de 36; 37 a 41; 42 ou mais);
- j) tipo de gestação (única; dupla); e
- k) presença de anomalias congênicas.

As anomalias congênicas são registradas em um campo especial na DNV. Esse campo permite o registro de uma ou mais anomalias congênicas. Cada diagnóstico deve ser informado tanto no formulário da DNV como no Sinasc. Compete ao médico diagnosticar os defeitos e/ou anomalias, bem como informar a quem preenche e/ou digita a DNV os códigos correspondentes, de acordo com a CID-10.³ O registro das informações no hospital pode ser dificultado pelo fluxo inadequado, especialmente quando diferentes pessoas coletam e preenchem os dados da DNV. Por isso, recomenda-se que o preenchimento da DNV seja feito até o momento da alta da mãe e por uma única pessoa. No caso de defeitos congênicos diagnosticados após a emissão da DNV, ou quando a confirmação diagnóstica laboratorial é tardia, é possível registrar o dado como ressalva e acrescentar a informação no banco de dados do Sinasc.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* Stata versão 13.0.¹² Inicialmente, foram verificados os números anuais de nascidos vivos com qualquer anomalia congênita (isolada ou múltiplas) e sua prevalência por mil nascimentos. Logo, foram estimadas as prevalências de ACs (por mil nascimentos) por tipo, de acordo com a CID-10, para todo o período de 2006 a 2016, tendo como numerador o número de nascidos vivos com cada tipo/grupo de AC e como denominador o total de nascidos vivos no período. Foram calculadas as razões de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}), segundo características sociodemográficas, do parto e dos nascidos vivos.

O estudo foi realizado no âmbito das ações da Vigilância Epidemiológica do município de Tangará da Serra. Foram utilizados apenas dados secundários, sem identificação direta ou indireta das pessoas. Por seguir os padrões éticos definidos nas Resoluções do

Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e nº 510, de 7 de abril de 2016, o projeto do estudo foi dispensado de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

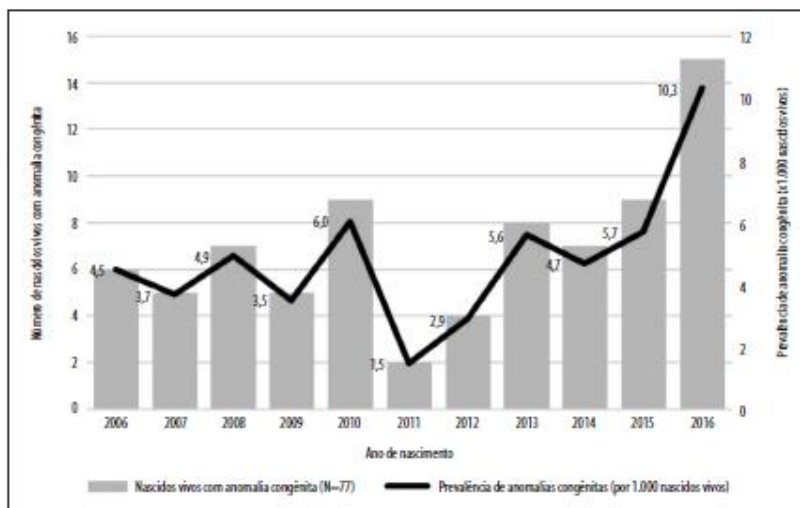
Foram analisados 15.689 nascidos vivos de mães residentes no município de Tangará da Serra no período entre 2006 e 2016. Desses, 77 apresentaram alguma AC identificada até o momento da alta, representando uma prevalência de AC de 4,9/1.000 nascidos vivos.

A Figura 1 apresenta as prevalências do total de ACs entre os anos de 2006 e 2016. Chama a atenção que na década entre 2006 e 2015, os registros se mantiveram estáveis, embora houvesse um aumento de 80,7% na prevalência de ACs entre 2015 (5,7/1.000) e 2016 (10,3/1.000 nascidos vivos).

O número total de anomalias foi de 90, uma vez que sete nascidos vivos apresentavam mais de uma anomalia. As ACs do aparelho osteomuscular (27/90) foram as mais frequentes, seguidas pelas do sistema nervoso (23/90), aparelho digestivo (12/90), fenda labial e palatina (6/90) e cromossômicas (4/90). Entre as ACs do sistema osteomuscular, os diagnósticos mais registrados foram 'pé torto' (7/27) e polidactilia (5/27). Dos 23 registros de ACs do sistema nervoso, o diagnóstico mais encontrado foi de microcefalia, com seis registros – cinco deles apenas no ano de 2016 –, seguido de hidrocefalia (5/23), anencefalia (3/23), espinha bífida (2/23) e encefalocele (2/23) (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a distribuição dos nascidos vivos com ACs por tipo de anomalia e ano de nascimento, incluídas as dez ACs mais frequentes no período. De 2006 a 2015, apenas um caso de microcefalia havia sido registrado no município, enquanto no ano seguinte, 2016, foram notificados nada menos que cinco casos, todos de microcefalia grave.

Quanto às características maternas e dos nascidos vivos, as RP de ACs foram maiores entre os filhos de mulheres com idade superior a 35 anos, em relação àquelas com menos de 35 anos (RP=1,91; IC_{95%} 1,01;3,60), entre crianças prematuras, na comparação com as nascidas a termo (RP=2,22; IC_{95%} 1,26;3,92), e naquelas com peso ao nascer inferior a 2.500g (RP=3,21; IC_{95%} 1,86;5,54) (Tabela 3).



Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc); dados extraídos em 01/09/2017.

Figura 1 – Número de nascidos vivos com anomalia congênita e prevalência de anomalias congênitas (por 1.000 nascidos vivos), Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016

Discussão

Foram avaliadas, retrospectivamente, as prevalências anuais de ACs registradas pelo Sinasc, entre 2006 e 2016, em um município no estado do Mato Grosso no Centro-Oeste brasileiro, onde ocorreu um surto de Zika vírus no final do ano de 2015 e início de 2016. A epidemia pelo vírus Zika (ZIKV), reconhecido teratôgeno em humanos, enfatizou a importância do estabelecimento de protocolos de vigilância de ACs em países em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza como responsabilidade de cada país estabelecer protocolos e regulamentos para vigilância de ACs,¹⁵ responsáveis pelos 276 mil óbitos neonatais precoces por anomalia congênita no mundo, a cada ano.¹⁴

Na Europa, foi criada em 1979 a European Surveillance of Congenital Anomalies (Eurocat), uma rede de registros populacionais para a vigilância epidemiológica de ACs, com 23 países integrantes.¹⁵

Nas Américas, existem registros de ACs em diversos países, como Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, México e Uruguai, além do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), o qual reúne hospitais de diversos países da América do Sul. Nos Estados Unidos,

o apontamento – de base estadual – é obrigatório e o serviço hospitalar repassa os dados de nascimentos com ACs e óbitos fetais por ACs mediante formulário padronizado. A maioria desses dados são reportados a instâncias maiores, como a International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems (ICBDMS), encarregadas de uma vigilância internacional.¹⁶

No Brasil, a notificação é obrigatória desde 1999 e é feita no preenchimento da DNV; disponibilizados no Sinasc, seus dados permitem a monitoração das ACs.^{6,7}

Em Mato Grosso, a cobertura do Sinasc entre os anos 2000 e 2012 foi de 94,9%, considerada satisfatória e com tendência de aumento¹⁷ acima da média do Brasil, de 92%.⁴

A frequência estimada de ACs é de 2 a 3% em nascidos vivos. O ECLAMC registra 2,73% dos nascidos vivos na América Latina com ACs, enquanto nos países europeus cobertos pela rede EUROCAT, essa média é de 9,5/1.000 nascimentos vivos e de 0,9/1.000 óbitos perinatais. Essas diferenças entre as frequências na América Latina e na Europa devem-se, em grande parte, à realização eletiva de interrupções da gestação (abortos eletivos) por anomalias fetais. Quando os registros incluem essas anomalias, a frequência de ACs chega a 2% nos países europeus.^{2,14}

Tabela 1 – Distribuição e prevalência dos tipos de malformações congênitas ao nascer segundo a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016

Grupo de doença	Mascidos vivos com anomalias congênitas	Prevalência de anomalias congênitas ao nascer (por 1.000 nascidos vivos)
	n	
Malformações congênitas e deformidades do aparelho osteomuscular	27	1,72
'Pé torto'	7	0,45
Polidactilia não especificada	5	0,32
Malformações congênitas não especificadas de membro	3	0,19
Gastrosquise	3	0,19
Deformidade congênita não especificada	3	0,19
Hérnia diafragmática congênita	1	0,06
Outras deformidades congênitas do pé	1	0,06
Ausência congênita da mão e de dedo(s)	1	0,06
Nanismo tanatofórico	1	0,06
Outras deformidades congênitas do crânio, da face e da mandíbula	1	0,06
Sindactilia não especificada	1	0,06
Malformações congênitas do sistema nervoso	23	1,47
Microcefalia	6	0,38
Hidrocefalia congênita não especificada	5	0,32
Anencefalia	3	0,19
Espinha bífida não especificada	2	0,13
Outras síndromes com malformações congênitas com outras alterações do esqueleto	2	0,13
Encefalocele não especificada	2	0,13
Holoprosencefalia	1	0,06
Síndrome de Arnold-Chiari	1	0,06
Hipoplasia e displasia da medula espinal	1	0,06
Malformações congênitas do aparelho digestivo	12	0,76
Malformações congênitas dos lábios	5	0,32
Ausência, atresia e estenose congênita	2	0,13
Malformação congênita não especificada	1	0,06
Outras malformações congênitas da boca	1	0,06
Ausência, atresia e estenose congênita	1	0,06
Malformação congênita não especificada	1	0,06
Atresia de esôfago com fistula traqueoesofágica	1	0,06
Fenda labial e fenda palatina	6	0,38
Fenda palatina não especificada	3	0,19
Fenda do palato com fenda labial	3	0,19
Malformações congênitas do aparelho circulatório	4	0,25
Malformação não especificada no coração	2	0,13
Comunicação interventricular	1	0,06
Síndrome do coração esquerdo hipoplásico	1	0,06
Outras malformações congênitas	4	0,25
Malformações congênitas múltiplas, não classificadas em outra parte	2	0,13
Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente o aspecto da face	1	0,06
Outras malformações congênitas especificadas do intestino	1	0,06

Continua

Tabela 1 – Distribuição e prevalência dos tipos de malformações congênitas ao nascer segundo a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016

Grupo de doença	Nascidos vivos com anomalias congênitas	Prevalência de anomalias congênitas ao nascer (por 1.000 nascidos vivos)
	n	
Anomalias cromossômicas, não classificadas em outra parte	4	0,25
Síndrome de Down não especificada	4	0,25
Malformações congênitas do aparelho osteomuscular	4	0,25
Outras malformações congênitas do aparelho osteomuscular	2	0,13
Ausência congênita e hipoplasia da artéria umbilical	1	0,06
Malformação congênita não especificada	1	0,06
Malformações congênitas do aparelho respiratório	3	0,19
Hipoplasia e displasia do pulmão	2	0,13
Fissura, entalhe ou fenda nasal	1	0,06
Malformações congênitas do aparelho urinário	1	0,06
Agenesia renal não especificada	1	0,06
Malformações congênitas do olho, do ouvido, da face e do pescoço	1	0,06
Malformação congênita não especificada	1	0,06
Malformações congênitas do órgão genital	1	0,06
Hipospádia peniana	1	0,06

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc); dados extraídos em 01/09/2017.

No Brasil, anualmente, são registrados em torno de 2,9 milhões de nascidos vivos e espera-se que aproximados 90 mil apresentem algum tipo de AC, se consideramos a prevalência estimada de 3% para a espécie humana.⁶ Entretanto, estudos baseados nos dados do Sinasc nos municípios do Rio de Janeiro, RJ, e de São Paulo, SP, apresentaram, respectivamente, frequência de 1,7% e 1,6% de AC nos nascidos vivos,^{6,18} valores superiores ao encontrado no presente estudo. Em Maringá, PR, e no Vale do Paraíba paulista, os dados se assemelham: respectivamente 0,7% e 0,76% de AC em nascidos vivos, próximos do observado neste trabalho, de 0,7.^{19,20} A questão do sub-registro de AC na DNV já foi investigada por Luqueti e Koifmann⁸ em oito hospitais de João Pessoa, PB, Salvador, BA, São Paulo e Campinas, SP, Belo Horizonte, MG, e Florianópolis e Joinville, SC.⁸ Em seu trabalho, no qual foi adotado como padrão ouro o ECLAMC, as autoras observaram, nesses hospitais, sub-registro de pelo menos 40% das ACs no Sinasc, nos anos de 2004 e 2007. Costa *et al.* (2008)¹⁸ também realizaram estudo de comparação do Sinasc com registros hospitalares dos nascidos vivos no estado do Rio de Janeiro no ano de 2004 e encontraram variabilidade de concordância entre o

Sinasc e os registros hospitalares, dependendo do tipo de AC, sendo as taxas de concordância maiores em ACs do sistema osteomuscular.

Em Tangará da Serra, pode-se atribuir o sub-registro, principalmente, à falta de detecção de ACs de órgãos internos, como cardiopatias congênitas²¹ ou outras cujas características clínicas sejam menos visíveis ao nascimento.²² O predomínio de anomalias congênitas do sistema osteomuscular pode estar relacionado ao fato de incluir anomalias frequentes, como 'pé torto' e polidactilia, ademais de a maioria das anomalias desse sistema ser facilmente visível ao nascimento.^{2,6}

Chama a atenção o aumento de ACs no ano de 2016, com a ocorrência de cinco nascimentos de crianças com microcefalia, comparativamente a apenas um caso registrado em todos os anos anteriores. Este resultado poderia decorrer de um maior registro após a incorporação da medida do perímetro cefálico na DNV. Entretanto, os cinco casos notificados eram de microcefalias graves, observáveis clinicamente, mesmo sem a ajuda de fita métrica. Posteriormente, esses cinco casos foram todos avaliados e registrados como compatíveis com a síndrome congênita de Zika. Esta observação sincroniza com a

Tabela 2 – Número de nascidos vivos com anomalia congênita, por tipo de anomalia e ano de nascimento, Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016

Tipo de anomalia congênita	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Pé torto	-	-	1	-	1	1	-	2	1	-	1	7
Microcefalia	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	5	6
Malformações dos lábios	-	-	1	1	1	-	-	-	-	2	-	5
Polidactília	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	5
Hidrocefalia congênita	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	1	4
Malformações de membro	-	-	1	-	-	-	1	-	-	1	1	4
Síndrome de Down	-	1	-	2	-	-	-	1	-	-	-	4
Fenda palatina	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	3
Anencefalia	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	3
Gastrosquise	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc); dados extraídos em 01/09/2017.
Nota: A tabela inclui as dez anomalias congênitas mais frequentes no período de 2006 a 2016.

ocorrência do surto infeccioso por ZIKV no município, entre o final de 2015 e o início de 2016. No Brasil, os casos de microcefalia mantiveram-se estáveis de 2000 a 2014, com prevalência de 2/10 mil nascidos vivos, alterando-se significativamente a partir de 2015, com 54,6/10 mil nascidos vivos.⁷ Parte desse aumento é atribuída à adoção de critérios de inclusão de microcefalia mais amplos, como o perímetro cefálico entre -2 e -3 escores Z. Outrossim, a medida de perímetro cefálico é muitas vezes sujeita a viés, seja por erros na aferição, seja porque é realizada antes de a criança completar 24 horas de vida.²³ Não obstante tais obliquidades, a utilização de dados do Sinasc foi fundamental para a confirmação de um aumento anormal e súbito de casos de microcefalia no Nordeste, no final de 2015.⁷ Em Mato Grosso como um todo, entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 35/2017, o estado registrou 386 notificações de casos de microcefalia, dos quais 19% confirmados como casos de síndrome de Zika congênita.²⁴

No presente estudo, a razão de prevalência de ACs foi maior em nascidos vivos de mães com mais de 35 anos de idade. Trata-se de um efeito esperado, pois a idade materna é o principal fator de risco para anomalias cromossômicas.^{24,17} É também importante observar que foram registrados três casos de gastrosquise, anomalia mais frequente nos filhos de mães mais jovens. Mais ainda: aparentemente, existe uma tendência temporal mundial de aumento dessa AC a partir dos anos 1980, confirmada em registros norte-americanos.²⁵ Peso inferior a 2.500g e prematuridade

também foram fatores associados às anomalias congênitas, o que era de se esperar: defeitos congênitos, com frequência, são associados a esses desfechos.^{3,6,8}

Como limitações adicionais do presente estudo, destaca-se a incompletude no preenchimento da DNV e a indisponibilidade de exames complementares na assistência pré-natal, para diagnóstico precoce das ACs.

Considerando-se a carência de estudos sobre ACs no Brasil, principalmente na região Centro-Oeste, os resultados apresentados por esta pesquisa poderão contribuir no planejamento das ações em Saúde Pública, direcionar e aprofundar discussões no que concerne à ampliação de ações nas políticas públicas para as ACs e todos os atores envolvidos nesse processo: familiares, amigos, profissionais e sociedade geral. Entre essas ações, destaca-se a importância do treinamento e conscientização dos profissionais quanto ao preenchimento da DNV, cujos dados sobre ACs, uma vez incluídos no Sinasc, constituem importante ferramenta para detecção de alterações nas frequências temporais ou espaciais das anomalias congênitas, a exemplo da ocorrência de microcefalia por infecção materna pelo vírus Zika.

Agradecimentos

À equipe da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Tangará da Serra: Zulema Salete Dengo Nuernberg, Maria Ozana Ferreira da Silva e Gisele Barbosa da Silva. Os autores agradecem aos órgãos financiadores: Ministério da Saúde e CNPq.

Tabela 3 – Frequência de nascidos vivos e prevalência de anomalia congênita ao nascer, segundo características sociodemográficas, do parto e dos nascidos vivos, Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016

Variável	Total de nascidos vivos (N= 15.689)	Nascidos vivos com anomalias congênitas		Prevalência de anomalias congênitas ao nascer (por 1.000 nascidos vivos)		Razão de prevalência		Valor de p
		n	%	Prevalência	IC _{95%}	RP ^a	IC _{95%} ^b	
Faixa etária (em anos) (n= 15.689)								
<35	14.429	66	85,7	4,6	3,6;5,8	1,00		0,046
≥35	1.260	11	14,3	8,7	4,8;15,7	1,91	1,01;3,60	
Escolaridade (em anos de estudo) (n= 15.668)								
≤7	3.609	18	24,0	5,0	3,1;7,9	1,00		0,456
8-11	8.719	37	49,3	4,2	3,1;5,9	0,85	0,49;1,49	
≥12	3.340	20	26,7	6,0	3,9;9,3	1,20	0,64;2,27	
Número de gestações anteriores (n= 14.646)								
Nenhuma	5.270	28	36,3	5,3	3,7;7,7	1,00		0,775
Uma	4.637	24	31,2	5,2	3,5;7,7	0,97	0,57;1,68	
Duas	2.580	11	14,3	4,3	2,4;7,7	0,80	0,40;1,61	
Três ou mais	2.159	14	18,2	6,5	3,8;10,9	1,22	0,64;2,31	
Número de filhos vivos (n= 14.519)								
Nenhum	5.836	36	46,7	6,2	4,5;8,5	1,00		0,354
Um	4.804	18	23,4	3,7	2,4;5,9	0,61	0,35;1,07	
Dois	2.381	14	18,2	5,9	3,5;9,9	0,95	0,52;1,76	
Três ou mais	1.498	9	11,7	6,0	3,1;11,5	0,97	0,47;2,02	
Número de perdas fetais (n= 13.526)								
Nenhuma	11.206	61	79,2	5,4	4,2;7,0	1,00		0,582
Uma	1.907	14	18,2	7,3	4,4;12,4	1,35	0,76;2,41	
Duas ou mais	413	2	2,6	4,8	1,2;19,2	0,89	0,22;3,63	
Duração da gestação (em semanas) (n= 15.667)								
<37	1.621	15	20,0	9,3	5,6;15,3	2,22	1,26;3,92	0,014
37-41	13.693	57	76,0	4,2	3,2;5,4	1,00		
≥42	353	3	4,0	8,5	2,7;26,1	2,04	0,64;6,49	
Tipo de gestação (n= 15.668)								
Única	15.376	74	96,1	4,8	3,8;6,0	1,00		0,238
Dupla	312	3	3,9	9,6	3,1;29,4	2,00	0,63;6,30	
Sexo da criança (n= 15.689)								
Masculino	7.946	41	53,3	5,2	3,8;7,0	1,00		0,648
Feminino	7.743	36	46,7	4,6	3,4;6,4	0,90	0,58;1,41	
Peso ao nascer (n= 15.688)								
<2.500g	1.186	16	20,8	13,5	8,3;21,9	3,21	1,86;5,54	<0,001
≥2.500g	14.502	61	79,2	4,2	3,3;5,4	1,00		

a) RP: razão de prevalência.

b) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc); dados extraídos em 01/09/2017.

Contribuição dos autores

Silva JH e Terças ACP participaram da concepção do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, e da redação do manuscrito. Pinheiro LCB, França GVA, Atanaka M e Schüler-Faccini L participaram

da análise, interpretação dos dados e redação do manuscrito. Todos os autores participaram de revisão crítica relevante do conteúdo intelectual do manuscrito, aprovaram sua versão final e declaram ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

- Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, et al. Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. *Genet Mol Biol*. 2017 Apr-Jun;40(2):387-97.
- Ramos AP, Oliveira MND, Cardoso JP. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. *Rev Saúde Com*. 2008 jan-jun;4(1):27-42.
- Organização Mundial da Saúde. CID-10: classificações internacionais em português. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2014.
- Victoria CG, Aquino EM, Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet*. 2011 May;377(9780):1863-76.
- Canals A, Cavada G, Nazer J. Factores de riesgo de ocurrencia y gravedad de malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile*. 2017 nov;142(11):1431-9.
- Cosme HW, Lima LS, Barbosa IG. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014. *Rev Paul Pediatr*. 2017 jan-mar;35(1):33-8.
- Marinho F, Araujo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Oct-Dec;25(4):701-12.
- Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of birth defect reporting in the Brazilian Information System on Live Births (SINASC): a comparative study of 2004 and 2007. *Cad Saúde Pública*. 2010 Sep;26(9):1756-65.
- Schüler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan;65(3):59-62.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE cidades: Tangará da Serra - MT [Internet]. 2017 [citado 2018 jun 5]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/tangara-da-serra/panorama>
- Ministério da Saúde (BR). Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES). Tabnet: Brasil [Internet]. 2017 [citado 2018 jun 5]. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/>
- StataCorp. Stata statistical software: release 7.0. College Station (TX): Stata Corporation; 2013.
- World Health Organization. Centers for Disease Control and Prevention. Birth defects surveillance: a manual for programme managers [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 2018 jun 5]. 126 p. Available in: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110223/9789241548724_eng.pdf?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. Anomalias congénitas. Nota descriptiva n° 370 [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 21]. Disponible: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- European surveillance of congenital anomalies. EUROCAT special report: geographic inequalities in public health indicators related to congenital anomalies [Internet]. Northern Ireland: European surveillance of congenital anomalies; 2014 [cited 2018 jun 5]. 31 p. Available in: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Geographical-Inequalities.pdf>
- International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems. Addressess and staff [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 5]. Available in: <http://www.icbdsr.org/members-address-and-staff/>
- Stevanato JM, Gafva MAM, Silva AMC. Coverage trends of the Information System on Live Births in Mato Grosso, Brazil, 2000 to 2012. *Epidemiol Serv Saude*. 2017 Apr-Jun;26(2):265-74.
- Costa CM, Gama SG, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública*. 2006 Nov;22(11):2423-31.
- Melo WA, Zurita RCM, Uchimura TT, Marcon SS. Anomalias congênitas: fatores associados à idade materna em município sul brasileiro, 2000 a 2007. *Rev Eletr Enf*. 2010 jan-mar;12(1):73-82.

20. Pinto CO, Nascimento LFC. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. *Rev Paul Pediatr.* 2007 set;25(3):233-9.
21. Pinto-Júnior VC, Branco KMPC, Cavalcante RC, Carvalho-Junior W, Lima JRC, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015 Mar-Apr;30(2):219-24.
22. Nhoncanse GC, Germano CMR, Avó LRS, Melo DG. Maternal and perinatal aspects of birth defects: a case-control study. *Rev Paul Pediatr.* 2014 Mar;32(1):24-31.
23. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2018 jun 5]. 158 p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
24. Secretaria Estadual de Saúde (MT). Casos acumulativos até a Semana Epidemiológica 35/2017 - Monitoramento dos casos com alterações relacionadas ao Zika vírus e outras etiologias infecciosas em Mato Grosso - Semana Epidemiológica (SE) 35. *Bol Epidemiol.* 2017;(31):1-7.
25. St Louis AM, Kim K, Browne ML, Liu G, Liberman RE, Nembhard WN, et al. Prevalence trends of selected major birth defects: a multi-state population-based retrospective study, United States, 1999 to 2007. *Birth Defects Res.* 2017 Nov;109(18):1442-50.

Abstract

Objective: to describe congenital anomalies (CA) among live births of mothers resident in Tangará da Serra, MT, Brazil, during the period 2006-2016. **Methods:** this was a descriptive study, using Brazilian Live Birth Information System (SINASC) data. **Results:** out of 15,689 births, 77 were registered with CA (prevalence of 4.9/1,000); there was an 80.7% increase of recorded CA in 2016, accounting for 10.3/1,000 live births, including five cases of microcephaly; CA prevalence was higher among children born to women aged over 35 years (prevalence ratio [PR] = 1.91; confidence interval [95%CI] 1.01;3.60), preterm (PR=2.22; 95%CI 1.26;3.92) and low birth weight infants (PR=3.21; 95%CI 1.86;5.54). **Conclusion:** low CA prevalence was found, possibly related to under-recording at birth; the increase observed in 2016 may be related to the Zika epidemic causing microcephaly, as well as greater attention by health professionals in relation to CA during this public health emergency.

Keywords: Congenital Anomalies; Live Birth; Information Systems; Public Health Surveillance; Zika Virus Infection; Microcephaly.

Resumen

Objetivo: describir las anomalías congénitas (AC) entre nacidos vivos de madres residentes en Tangará da Serra, MT, Brasil, en el periodo 2006-2016. **Métodos:** estudio descriptivo, con datos registrados en el Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc). **Resultados:** de 15,689 nacimientos del periodo, 77 se registraron con AC (prevalencia de 4,9/1.000); hubo incremento del 80,7% de AC en 2016 con 10,3/1.000, incluso cinco casos de microcefalia; las prevalencias fueron mayores entre hijos de mujeres mayores de 35 años de edad (razón de prevalencia [RP] = 1,91; intervalo de confianza [IC_{95%}] 1,01;3,60), prematuros (RP=2,22; IC_{95%} 1,26;3,92) y con bajo peso al nacer (RP=3,21; IC_{95%} 1,86;5,54). **Conclusión:** se observó baja prevalencia de AC, posiblemente relacionada a los sub-registros de nacimiento; el aumento observado en 2016 puede estar relacionado con la epidemia de Zika como causa de microcefalia, y a la mayor atención de los profesionales de salud en relación a las AC durante la emergencia en salud pública.

Palabras-clave: Anomalías Congénitas; Nacimiento Vivo; Sistemas de Información; Vigilancia en Salud Pública; Infección por el Virus Zika; Microcefalia.

Recebido em 31/01/2018
Aprovado em 04/05/2018