

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS
MORTES INFANTIS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA E ÀS
MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO BRASIL
ENTRE 2000 E 2014**

MARIA JAQUELINE MESQUITA

TERESINA
MARÇO, 2017

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Maria Jaqueline Mesquita

**FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS MORTES
INFANTIS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA E ÀS MALFORMAÇÕES DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2014**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical, área de concentração: Diagnóstico, Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular - Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz - Escritório Técnico Regional Fiocruz Piauí

TERESINA
MARÇO, 2017

Mesquita, Maria Jaqueline .

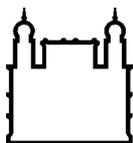
Frequência e distribuição espaço temporal das mortes infantis associadas a microcefalia e as malformações do sistema nervoso central no Brasil entre 2000 e 2014. / Maria Jaqueline Mesquita. - Rio de Janeiro, 2017.
68 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2017.

Orientador: Filipe Aníbal Carvalho Costa .

Bibliografia: f. 57-65

1. Mortalidade Infantil. 2. Microcelia. 3. Síndrome Congênita da Zika. I.
Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: MARIA JAQUELINE MESQUITA

**FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS MORTES
INFANTIS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA E ÀS MALFORMAÇÕES DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2014**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Régis Bernardo Brandim Gomes (Presidente) FIOCRUZ/PI

Prof. Dra. Daniela Reis Joaquim de Freitas (Membro) Universidade Federal do Piauí-UFPI

Prof. Dra. Carmen Viana Ramos (Membro) Maternidade Dona Evangelina Rosa/PI

Prof. Dra. Elaine Ferreira do Nascimento (Suplente) FIOCRUZ/PI

Prof. Dr. Clarissa Romero Teixeira (Suplente) FIOCRUZ/PI

Teresina, 23 de março de 2017.

Dedico este trabalho a minha mãe (Cleófas) a minha avó (Francisca) e a meus irmãos (Johan e João Alberto).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr Filipe Aníbal Carvalho Costa, meu orientador, pela amizade, incentivo, dedicação e pela competência com que vem desenvolvendo seu trabalho junto a Fiocruz-Piauí nos ensinando não só os conhecimentos acadêmicos, mas também contribuindo na nossa formação humana e profissional. Obrigada por tudo Profe sem o senhor nada disso seria possível.

Em especial ao colega mestre Emmanuel Alves Soares que gentilmente cedeu o seu banco de dados sobre mortalidade por ele tabulado, contribuindo grandiosamente para realização do trabalho.

Aos queridíssimos colegas de turma: Joana Carolina, Silvia Alcântara, Maria do Carmo, Raimundo Felix, Ligia Fernanda, Jéssica Santos, Rafael Vitor, José Felipe e João Cantinho pois a parceria nos momentos mais difíceis e a amizade sólida construída ao longo do curso, foram essenciais para a concretização desse momento.

Aos professores que ministraram magistralmente as disciplinas do curso: Dr. Filipe Aníbal, Dra. Jacenir Mallet, Dra. Simone Freitas, Dra. Ana Maria Bispo, Dr. Marcos de Mendonça, Dra. Juliana Soares, Dra. Vanessa Salete de Paula, Dr. Vladimir Costa Silva, Dr. Regis Brandim, Dra. Clarissa Romero por todo prazer e empenho em ensinar nos deixando eternas lições de vida.

A equipe do escritório técnico Fiocruz-Piauí: Jéssica Pereira dos Santos, Filipe Aníbal, Hérica Jeyne de Oliveira Amaral, Elaine Ferreira do Nascimento, Clarissa Romero Teixeira e Regis Bernardo Brandim Gomes pois sem o trabalho e a dedicação de todos ao escritório e ao curso esse momento não seria possível.

Aos colegas, familiares e amigos de vida que me acompanharam nesta jornada enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o êxito deste trabalho.

**“Saber muito não lhe torna inteligente. A inteligência se traduz na forma que
você recolhe, julga, maneja e, sobretudo, onde e como aplica esta
informação.”**

Carl Sagan



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS MORTES INFANTIS ASSOCIADAS À MICROCEFALIA E ÀS MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2014

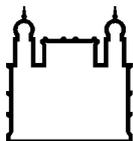
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Maria Jaqueline Mesquita

As malformações congênitas são condições clínicas presentes ao nascimento ou antes do mesmo, caracterizadas por anomalias físicas decorrentes de problemas na embriogênese. Este estudo tem como objetivo descrever a distribuição espacial e temporal das mortes infantis associadas às microcefalias e as malformações do sistema nervoso central no Brasil, no período anterior à epidemia de Zika, de 2000 a 2014. Foi realizado um estudo retrospectivo com base em dados secundários de mortalidade obtidos no Sistema de Informação de Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Foi composto um banco de dados com todos os 16.134.341 óbitos registrados no Brasil, destes óbitos, 729.747 (4,52%) foram de crianças com idade até 11 meses e 29 dias. O número médio anual de óbitos associados às microcefalias, no Brasil, foi de 63,3. Com relação aos 22.369 óbitos por quaisquer malformações do sistema nervoso central, a média anual foi 1491,3. As malformações do sistema nervoso central foram uma causa relativamente frequente de mortalidade infantil no Brasil no período estudado sendo que as microcefalias correspondem a uma pequena parte do total, sendo eventos raros. Do ponto de vista temporal, não houve oscilações importantes nas taxas anuais de mortalidade por microcefalia e malformações do sistema nervoso central. Com relação à distribuição geográfica dos óbitos por microcefalia e malformações do sistema nervoso central ao nível dos estados foi observado algum grau de heterogeneidade. Os estados que apresentaram as maiores taxas de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central foram o Acre, o Amazonas, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Norte e Espírito Santo, com médias anuais entre 0,616 e 0,700 óbitos / 1000 nascimentos. A linha de base dos óbitos por microcefalia e outras malformações do sistema nervoso central gerada a partir dos dados de 2000 a 2014 sugerem um aumento importante na mortalidade infantil específica por estes agravos a partir de 2015, com base nos dados da epidemia divulgados pelo Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. A partir de uma situação pré-epidêmica de relativa homogeneidade espacial no território nacional entre 2000 e 2014, surge após 2015 uma distribuição geográfica distinta daquela observada no período anterior à introdução do vírus Zika no Brasil.

Palavras chave: Mortalidade Infantil. Microcefalia. Síndrome Congênita da Zika.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

THE SPATIAL AND TEMPORAL DISTRIBUTION OF INFANT DEATHS ASSOCIATED WITH MICROCEPHALY AND MALFORMATIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN BRAZIL FROM 2000 TO 2014

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Maria Jaqueline Mesquita

Congenital malformations are clinical conditions present at or before birth characterized by physical anomalies arising from problems in embryogenesis. This study aims to describe the spatial and temporal distribution of infant deaths associated with microcephaly and malformations of the central nervous system in Brazil, in the period prior to the Zika epidemic, from 2000 to 2014. A retrospective study was conducted based on secondary mortality data obtained in the Mortality Information System of the Department of Informatics of the Unified Health System. A database with all 16,134,341 deaths recorded in Brazil was made; of these deaths, 729,747 (4.52%) were children with age up to 11 months and 29 days. The mean annual number of deaths associated with microcephaly in Brazil was 63.3. With respect to the 22,369 deaths from any malformations of the central nervous system, the annual average was 1491.3. Malformations of the central nervous system were a relatively frequent cause of infant mortality in Brazil in the period studied and microcephaly corresponded to a small part of the total, being rare events. From the temporal point of view, there were no significant oscillations in the annual rates of mortality due to microcephaly and malformations of the central nervous system. Regarding the geographic distribution of microcephaly deaths and malformations of the central nervous system at the state level, some degree of heterogeneity was observed. The states that presented the highest infant mortality rates due to malformations of the central nervous system were Acre, Amazonas, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Norte and Espírito Santo, with annual averages between 0.616 and 0.700 deaths / 1000 births. The baseline of microcephaly deaths and other malformations of the central nervous system generated with data from 2000 to 2014 suggest a significant increase in specific infant mortality from these diseases as of 2015, based on data from the epidemic released by the Center for Operations in Public Health on Microcephaly. From a pre-epidemic situation of relative spatial homogeneity in the national territory between 2000 and 2014, a geographical distribution distinct from that observed in the period prior to the introduction of the Zika virus in Brazil emerges after 2015.

Key-words: Children mortality. Microcephaly. Zika Congenital Syndrome

ÍNDICE

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Malformações congênitas.....	14
1.2 As microcefalias e outras malformações congênitas do sistema nervoso central.....	15
1.3 Infecções congênitas do sistema nervoso central associadas a microcefalias e a outras malformações.....	16
1.3.1 Sífilis Congênita.....	16
1.3.2 Toxoplasmose.....	17
1.3.3 Rubéola.....	18
1.3.4 Herpes.....	19
1.3.5 Citomegalovírus.....	19
1.3.6 O vírus Zika.....	20
1.4 Introdução do vírus Zika no Brasil e epidemia de Zika.....	22
1.5 Síndrome da Zika congênita e a epidemia de microcefalia no Brasil.....	23
1.6 A resposta brasileira à epidemia de microcefalia.....	26
1.7 O Sistema de Informações sobre Mortalidade.....	27
2 JUSTIFICATIVA.....	30
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo Geral	31
3.2 Objetivos Específicos	31
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	32
4.1 Desenho do estudo e fontes de dados.....	32
4.2 Procedimentos Metodológicos.....	32
4.3 Cálculo de taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia ou malformações do sistema nervoso central em diferentes estados.....	33

4.4 Análise dos dados.....	33
4.5 Aspectos éticos.....	33
5 RESULTADOS.....	34
5.1 Número absoluto de óbitos associados às malformações do sistema nervoso central e às microcefalias no Brasil, entre 2000 e 2014.....	34
5.2 Distribuição por região do número absoluto de óbitos associados a microcefalia e as malformações do sistema nervoso central no período de 2000 a 2014.....	38
5.3 Taxas de mortalidade infantil específicas associadas às malformações do sistema nervoso central no Brasil entre 2000 e 2014.....	40
5.4 Taxas de mortalidade infantil específicas associadas à microcefalia no Brasil entre 2000 e 2014.....	44
6 DISCUSSÃO.....	48
7 CONCLUSÕES.....	55
8 PERSPECTIVAS.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	66
Anexo A.....	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Países e territórios com transmissão confirmada da infecção pelo vírus Zika.....	21
Figura 2: Microcefalia grave apresentada em uma criança com infecção congênita presumivelmente causada pelo ZIKV submetida à tomografia computadorizada.....	24
Figura 3: Modelo do formulário da declaração de óbito.....	28
Figura 4: Distribuição do número absoluto de óbitos associados as microcefalias por ano e por região no Brasil, de 2000 a 2014.....	38
Figura 5: Distribuição do número absoluto de óbitos associados as malformações do sistema nervoso central por ano e por região no Brasil, de 2000 a 2014.....	39
Figura 6: Taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.....	40
Figura 7: Box-plots ilustrando as médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.....	41
Figura 8: Mapa ilustrando as taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.....	42
Figura 9: Médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.....	43
Figura 10: Taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.....	44
Figura 11: Box-plots ilustrando as médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.....	45
Figura 12: Mapa ilustrando as taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.....	46
Figura 13: Médias das taxas anuais de mortalidade infantil específica por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número absoluto dos óbitos infantis (crianças menores de 1 ano) associados as microcefalias nos diferentes estados brasileiros de 2000 a 2014.....	35
Tabela 2: Número absoluto dos óbitos infantis (crianças menores de 1 ano) associados as malformações do sistema nervoso central nos diferentes estados brasileiros de 2000 a 2014.....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CID-10: 10ª Classificação Internacional de Doenças

CMV: Citomegalovírus

COES: Comitê de Operações de Emergências em Saúde

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DO: Declaração de Óbito

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino-americano das Malformações Congênitas

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

HSV: Vírus do Herpes Simples

IC: Intervalo de Confiança

MS: Ministério da Saúde

OR: Odds Ratio

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

PC: Perímetro Cefálico

RESP: Formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública

SGB: Síndrome de Guillain - Barré

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIM: Sistema de Informação Sobre Mortalidade

SRC: Síndrome da Rubéola Congênita

SNC: Sistema Nervoso Central

SINASC: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

ZIKV: Vírus Zika

1 INTRODUÇÃO

1.1 Malformações congênitas

Doenças congênitas são condições clínicas presentes ao nascimento ou antes do mesmo, independentemente de sua causa. As doenças congênitas caracterizadas por anomalias físicas decorrentes de problemas na embriogênese são chamadas malformações congênitas. Estas malformações podem atingir virtualmente qualquer órgão do corpo e apresentam, portanto, grande variedade de sinais e sintomas (Castilla; Orioli, 2004).

As malformações congênitas podem ser causadas por fatores genéticos ou ambientais. Entre as causas genéticas, incluem-se anomalias cromossômicas, entre outras. As causas ambientais incluem infecções e exposição a agentes teratogênicos, definidos como quaisquer drogas ou substâncias capazes de interferir no desenvolvimento do embrião ou feto, levando a malformações congênitas e alterando o desenvolvimento embrionário normal (Nazer; Cifuentes, 2011). Uma lista de substâncias teratogênicas ou potencialmente teratogênicas pode ser obtido em <https://www.purdue.edu/ehps/rem/ih/terat.htm> (Purdue, 2014).

Algumas malformações congênitas são incompatíveis com a vida, levando ao óbito no período neonatal ou no primeiro ano de vida. Malformações cardíacas ou do sistema nervoso central, mais frequentemente, são potencialmente letais e contribuem significativamente para a mortalidade infantil, em seus componentes neonatal e pós-neonatal. As malformações congênitas são também causa comum de aborto espontâneo, principalmente no primeiro trimestre da gravidez (Andrade et al., 2011).

As malformações congênitas afetam aproximadamente 3% dos recém-nascidos e causam cerca de 20% das mortes no período neonatal, sendo, há mais de 20 anos, a principal causa de mortalidade infantil nos Estados Unidos e, desde 2000, a segunda causa na maioria dos países latino-americanos (Leão; Aguiar, 2010). Em um estudo realizado por Herrera e Cifuentes (2011) envolvendo nove países do continente sul americano, a taxa global de malformação variou de 1,4% no Equador até 4,2% no Brasil, sendo este país,

juntamente com o Chile, aqueles que apresentaram as maiores taxas de malformados, tanto entre os nascidos vivos como entre os natimortos. Aproximadamente 13% das malformações congênitas envolvem o sistema nervoso central (SNC) sendo consideradas, após as cardiopatias congênitas, como um dos defeitos congênitos mais comuns (Noronha et al., 2000).

1.2 As microcefalias e outras malformações congênitas do sistema nervoso central

O sistema nervoso central, assim como os demais tecidos e órgãos em sua embriogênese, é susceptível a agressões por agentes infecciosos e farmacológicos (Andrade et al., 2011).

A microcefalia é definida categorizando-se uma variável contínua, que é o perímetro cefálico. Assim, de acordo com o “Estudo Colaborativo Latino-americano das Malformações Congênitas (ECLAMC)” a microcefalia está presente quando o perímetro cefálico for inferior, em três desvios-padrão, à média para o sexo e a idade do bebê. Casos associados à anencefalia ou encefalocele devem ser excluídos. O defeito de base é o volume encefálico anormal (pequeno), que se reflete como redução do perímetro cefálico. A velocidade de crescimento cerebral reduzida, no período neonatal, deve ser um critério importante a ser considerado para a confirmação do diagnóstico de microcefalia (Eclamc, 2015).

As infecções congênitas que acometem o sistema nervoso central, manifestadas como redução do volume encefálico, estão frequentemente associadas a outras alterações patológicas como calcificações cerebrais, hidrocefalia e lisencefalia (Pinhata; Yamamoto, 1999). O comprometimento do sistema nervoso central, manifestado como redução encefálica, na grande maioria dos casos não é compatível com o desenvolvimento neuropsicomotor normal (Horovitz et al., 2005). Desta forma, a criança apresentará atraso para atingir os marcos de desenvolvimento, evoluindo com déficit motor e cognitivo, que, entretanto, são bastante variáveis. Os déficits podem variar desde retardo mental leve, com desenvolvimento motor normal, até quadros graves de tetraplegia e estado vegetativo que impedem a alimentação. Os quadros são

frequentemente acompanhados de convulsões, o que irá requerer o uso contínuo de anticonvulsivantes (Pinhata; Yamamoto, 1999).

A microcefalia primária autossômica recessiva, conhecida como microcefalia vera, é uma doença genética rara, definida como uma redução do perímetro cefálico. O déficit cognitivo a ela associado é extremamente variado. A microcefalia vera está associada a mutações em alguns genes, entre eles o MCPH1 (microcefalina) (Woods et al., 2005).

1.3 Infecções congênicas do sistema nervoso central associadas a microcefalias e a outras malformações

1.3.1 Sífilis Congênita

A sífilis é uma doença infecciosa sistêmica crônica, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, com transmissão sexual e vertical, resultando nas formas adquiridas e congênicas de doença, respectivamente. A sífilis congênita ocorre devido à disseminação hematogênica do *Treponema pallidum* em uma mulher grávida infectada ou inadequadamente tratada ao feto, sendo transmitida intraútero por via transplacentária ou adquirida no trajeto do canal, durante o trabalho de parto (Avelleira ; Bottino, 2006).

A sífilis congênita apresenta dois estágios: precoce, diagnosticada até dois anos de vida e tardia, após esse período. A maior parte dos casos de sífilis congênita precoce é assintomática (cerca de 70%), porém o recém-nascido pode apresentar prematuridade, baixo peso, hepatomegalia, esplenomegalia, lesões cutâneas (pênfigo sífilítico, condiloma plano, petéquias, púrpura, fissura peribucal), periostite, osteocondrite, pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia, linfadenopatia generalizada, síndrome nefrótica, convulsão e meningite, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia e pode provocar malformações no desenvolvimento da criança, como microcefalia, cegueira e deficiência mental. Na sífilis congênita tardia, as manifestações clínicas são raras e

resultantes da cicatrização da doença sistêmica precoce, podendo envolver vários órgãos (Secretaria de Estado da Saúde SES-SP, 2008).

De 1998 a junho de 2014, foram notificados no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) 104.853 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, dos quais 48.015 (45,8%) na Região Sudeste, 32.884 (31,4%) no Nordeste, 8.959 (8,5%) no Sul, 8.856 (8,4%) no Norte e 6.139 (5,9%) no Centro Oeste. Nos últimos 10 anos, houve um progressivo aumento na taxa de incidência de sífilis congênita: em 2004 a taxa era de 1,7 casos para cada 1.000 nascidos vivos e em 2013 subiu para 4,7 (Ministério da saúde, 2015).

1.3.2 Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença infecciosa, congênita ou adquirida, causada por um protozoário intracelular obrigatório denominado *Toxoplasma gondii*, parasita de humanos, pássaros, roedores e outros animais (hospedeiros intermediários) e de felídeos (hospedeiros definitivos) (Chuarts, 2012).

A infecção possui distribuição geográfica mundial e alta prevalência sorológica e a taxa de infecção é inversamente proporcional ao nível socioeconômico, à qualidade da água e às condições higiênico-sanitárias da população. Estimativas indicam que aproximadamente 25% a 30% da população humana no mundo já teve contato com o protozoário e, no Brasil, diversos estudos em pacientes gestantes evidenciam prevalência de infecção crônica de 42% a 90%. No entanto, 90% das infecções são assintomáticas e os casos de doença clínica são menos frequentes (Kravetz; Federman, 2005).

A toxoplasmose congênita pode apresentar-se assintomática ao nascimento ou com quadro clínico variável, que inclui desde sintomas inespecíficos até manifestações graves com sequelas importantes ou até mesmo aborto e óbito fetal. As manifestações clínicas variam na dependência de fatores como a cepa e carga parasitária, imunidade da mãe e do filho e época da transmissão materno-fetal (Romanelli et al., 2014).

O feto com toxoplasmose congênita pode apresentar microcefalia, hidrocefalia, calcificações cerebrais e retardo mental ou perturbações neurológicas com sinais de encefalite com convulsões. Alterações oculares podem acontecer com graus variáveis de degeneração e edema de retina, lesões vasculares da coróide, neurite óptica, microftalmia, nistagmo, estrabismo e iridociclite (Mitsuka- breganó et al., 2010).

1.3.3 Rubéola

A rubéola é uma doença infecciosa aguda, altamente contagiosa, causada pelo *Rubivirus rubella*, da família Togaviridae, infectando exclusivamente o homem. A síndrome da rubéola congênita (SRC) é transmitida pela via transplacentária, e ocorre em associação com a infecção materna, com manifestações variadas e imprevisíveis, que vão desde o nascimento normal até o aborto espontâneo, ou a morte logo após o nascimento (Costa et al.,2013).

A infecção pelo vírus da rubéola na fase intrauterina pode resultar no nascimento de criança sem nenhuma anomalia, mas pode provocar abortamento espontâneo, natimortalidade ou nascimento de crianças com anomalias simples ou combinadas (Lanzieri et al.,2007).

As principais manifestações clínicas da SRC são catarata, glaucoma, microftalmia, retinopatia, cardiopatia congênita (persistência do canal arterial, estenose aórtica, estenose pulmonar), surdez, microcefalia e retardo mental. Outras manifestações clínicas podem ocorrer, mas são transitórias, como hepatoesplenomegalia, hepatite, icterícia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, adenopatia, meningoencefalite, miocardite, osteopatia de ossos longos (rarefações lineares nas metáfises) e exantema crônico. A prematuridade e o baixo peso ao nascer estão também associados à rubéola congênita (Costa et al.,2013).

O Brasil implementou, a partir de 2008 uma ampla campanha de vacinação contra a rubéola em mulheres, com o objetivo de eliminar a rubéola congênita. Neste sentido, a Organização Panamericana da Saúde

certificou, em 2015, o Brasil como tendo eliminado a rubéola e a síndrome da rubéola congênita (Ministério da saúde, 2015).

1.3 4 Herpes

O herpes simples é uma infecção viral, causada pelo vírus do herpes simples (HSV) que se divide em dois tipos: o de tipo 1 (HSV-1) e o de tipo 2 (HSV-2). Na maioria dos casos, manifesta-se clinicamente sob a forma de uma afecção benigna de gravidade variável, caracterizada por febre e mal-estar, com lesões vesiculares na orofaringe, erupção cutânea e sua transmissão se dá através do contato direto, entre eles a transmissão materna, o beijo e o contato sexual. Há ainda formas indiretas de contato através de objetos de uso pessoal (Fonseca, 1999).

A transmissão vertical da infecção por HSV pode ocorrer intraútero, periparto ou pós-parto e apresenta as seguintes manifestações clínicas: infecção de pele, olho e boca; infecção do sistema nervoso central, com ou sem acometimento de pele, olho e boca; e infecção disseminada, envolvendo múltiplos órgãos. Menos frequentes são as manifestações associadas à infecção fetal intraútero, tais como: micro-oftalmia, displasia de retina, coriorretinite, microcefalia, hidranencefalia e displasia cútis (Moroni et al.,2011).

1.3.5 Citomegalovírus

Os citomegalovírus (CMV) são vírus DNA, da família Herpesviridae, subfamília Betaherpesvirinae e gênero citomegalovírus. O único reservatório para a transmissão do CMV humano é o próprio homem. As fontes humanas de disseminação dos vírus incluem secreções respiratórias, saliva, sangue, urina, secreção de colo uterino, esperma, colostro e leite materno. A infecção primária pode ocorrer no período pré-natal, perinatal ou pós-natal (Junqueira et al., 2008).

A infecção causada pelo citomegalovírus, também conhecida como doença de inclusão citomegálica é adquirida intraútero por via

transplacentária, diferente da perinatal que, acontece durante a passagem pelo canal de parto infectado ou pelo aleitamento (Yamamoto et al., 1999).

Os sinais clínicos mais frequentes são petéquias (76%), icterícia e hepatomegalia (60%). Os sinais neurológicos não são específicos em 53% dos casos, observando-se microcefalia, podendo os recém-nascidos apresentar quadro de hipotonia com sonolência (27%), dificuldade de sucção (19%), espasticidade, hemiparesia ou convulsões (7%). Outros sinais também podem ser observados como: coriorretinite, problemas pulmonares, esplenomegalia e baixo peso ao nascimento (Palhares; Xavier, 2011).

1.3.6 O vírus Zika

O vírus Zika (ZIKV) é um Flavivirus, membro da família Flaviviridae, gênero *flavivirus*, que inclui o vírus da dengue, febre amarela e o vírus do Nilo Ocidental. Ele foi identificado pela primeira vez na floresta denominada Zika perto de Kampala, Uganda em macacos *Rhesus* em 1947 (Dick; Kitchen; Haddow, 1952).

O genoma do ZIKV consiste em uma molécula de RNA de cadeia simples e sentido positivo. Estudos genéticos revelaram que o vírus Zika evoluiu para 3 genótipos distintos, o da África Ocidental, o da África Oriental e o genótipo asiático (Kuno; Chang, 2007). A linhagem asiática foi a responsável pelos casos de transmissão autóctone do vírus ocorridos no Brasil (Zanluca et al., 2015).

A transmissão do ZIKV se dá pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*, sendo que várias espécies de mosquitos vêm sendo identificadas como vetores de transmissão potenciais para o vírus Zika. Estes incluem: *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes vittatus*, *Aedes furcifer*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes hensilli*, *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, sendo os dois últimos os responsáveis pela transmissão do vírus no Brasil (Kuno; Chang, 2007).

A infecção pelo ZIKV, na maioria dos casos, se apresenta assintomática, sendo que a doença é caracterizada por um quadro viral

Durante 20 anos os casos de infecção pelo ZIKV eram detectados esporadicamente e isolados do vírus eram obtidos durante estudos de vigilância de arbovírus na África Oriental e Ocidental. Em 2007, o ZIKV foi relatado pela primeira vez fora da África e Ásia (Hayes, 2009), causando uma epidemia em Yap Island, Micronésia (Duffy et al.,2009). Em 2013 e 2014, outra epidemia ocorreu na Polinésia Francesa (Ioss et al.,2014).

1.4 Introdução do vírus Zika no Brasil e epidemia de Zika

Desde o final de 2014, casos de "doenças exantemáticas semelhantes à dengue" têm sido relatados no Brasil. A partir de fevereiro de 2015, uma epidemia de "doença exantemática" afetou milhares de pessoas na região nordeste do Brasil, principalmente nos estados da Bahia, Maranhão, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe e Paraíba (Cardoso et al., 2015).

Em março de 2015, amostras de soro obtidas de pacientes com diagnóstico presuntivo de "doença viral aguda" no Rio Grande do Norte foram enviadas para laboratórios da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), sendo detectado, por técnicas de biologia molecular, o vírus Zika pela primeira vez no Brasil (Zanluca et al., 2015).

Alertas foram emitidos pelo Ministério da Saúde e pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e, em maio de 2015, foi confirmada pelo Ministério da Saúde a circulação do ZIKV no Brasil (Paho, 2015).

No início de dezembro de 2015, 18 estados nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul do Brasil confirmaram a transmissão autóctone ZIKV. No entanto, o vírus provavelmente já estava circulando em outros estados sem ter sido detectado. No final de dezembro de 2015, o número estimado de casos suspeitos de infecção por ZIKV aumentou de 440.000 para 1.300.000 (Hennessey; Fisher; Staples, 2016).

Em 1 de fevereiro de 2016, devido ao significativo aumento da incidência de síndromes neurológicas e de casos de microcefalias potencialmente relacionados ao ZIKV, a Organização Mundial de Saúde (OMS), declarou Estado de Emergência em Saúde Pública Internacional (Who, 2016).

1.5 Síndrome da Zika congênita e a epidemia de microcefalia no Brasil

A síndrome da Zika congênita é um padrão recentemente reconhecido de anomalias congênitas associadas à infecção pelo ZIKV durante a gravidez que inclui microcefalia, calcificações intracranianas ou outras anomalias cerebrais ou oculares. Em alguns casos, essas anormalidades ocorreram sem a microcefalia associada e se tornaram evidentes somente após o nascimento (Besnard et al.,2016).

A relação entre infecção pelo ZIKV e a epidemia de microcefalia vem sendo extensivamente investigada e, após uma revisão detalhada dos dados publicados, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) considerou que há evidências suficientes para uma relação de causa e efeito entre a infecção congênita pelo ZIKV e defeitos congênitos no cérebro dos fetos, incluindo a microcefalia (Rasmussen et al.,2016). Entre as evidências, destaca-se o encontro de partículas virais compatíveis com ZIKV, por microscopia eletrônica, no tecido cerebral de um feto após autópsia (Mlakar et al.,2016).

O genoma do ZIKV já foi detectado na placenta (Martines et al., 2016) no líquido amniótico de duas mulheres com fetos com microcefalia (Calvet et al.,2016, Sarno et al., 2016) e no sangue de recém-nascidos com microcefalia (Mlakar et al., 2016) sugerindo que o vírus pode atravessar a membrana placentária. O vírus também foi identificado no cérebro e na retina de fetos com microcefalia (Ventura et al., 2016). Estudos *in vitro* mostraram que o ZIKV pode infectar as células progenitoras neurais afetando a regulação do ciclo celular e a sobrevivência das células (Tang et al., 2016).

Os primeiros 35 casos de microcefalia com perímetro cefálico abaixo de -3 desvios-padrão detalhadamente descritos revelaram que as mães viveram ou tinham viajado para áreas de risco, 74% tiveram uma erupção cutânea no primeiro ou no segundo trimestre de gravidez, 71% das crianças apresentaram microcefalia grave, com perímetro cefálico abaixo de -3 desvios-padrão, 49% apresentaram pelo menos uma anormalidade neurológica e 27 foram submetidas a exames de imagem que apresentaram alterações (Schuler-Faccini et al., 2016).

A Microcefalia é definida como uma condição no nascimento em que a circunferência da cabeça do recém-nascido é menor do que o esperado para a idade e o sexo e pode apresentar-se como uma condição isolada ou pode estar associada a outros sintomas, tais como convulsões, atrasos no desenvolvimento ou dificuldades

de alimentação. Estes sintomas têm vários graus de gravidade e, em alguns casos, podem ser fatais (Silva et al., 2016).

As crianças com infecção congênita relacionada ao ZIKV, na maioria dos casos apresentam danos cerebrais graves. Os achados de imagem mais frequentemente encontrados são: diminuição do volume cerebral, calcificações distróficas associadas a malformações do desenvolvimento cortical, aumento da cisterna magna, alterações do corpo caloso (hipoplasia ou hipogênese), ventriculomegalia, mielinização tardia e hipoplasia do cerebelo e do tronco cerebral (Aragão et al.,2016) (Figura 2).

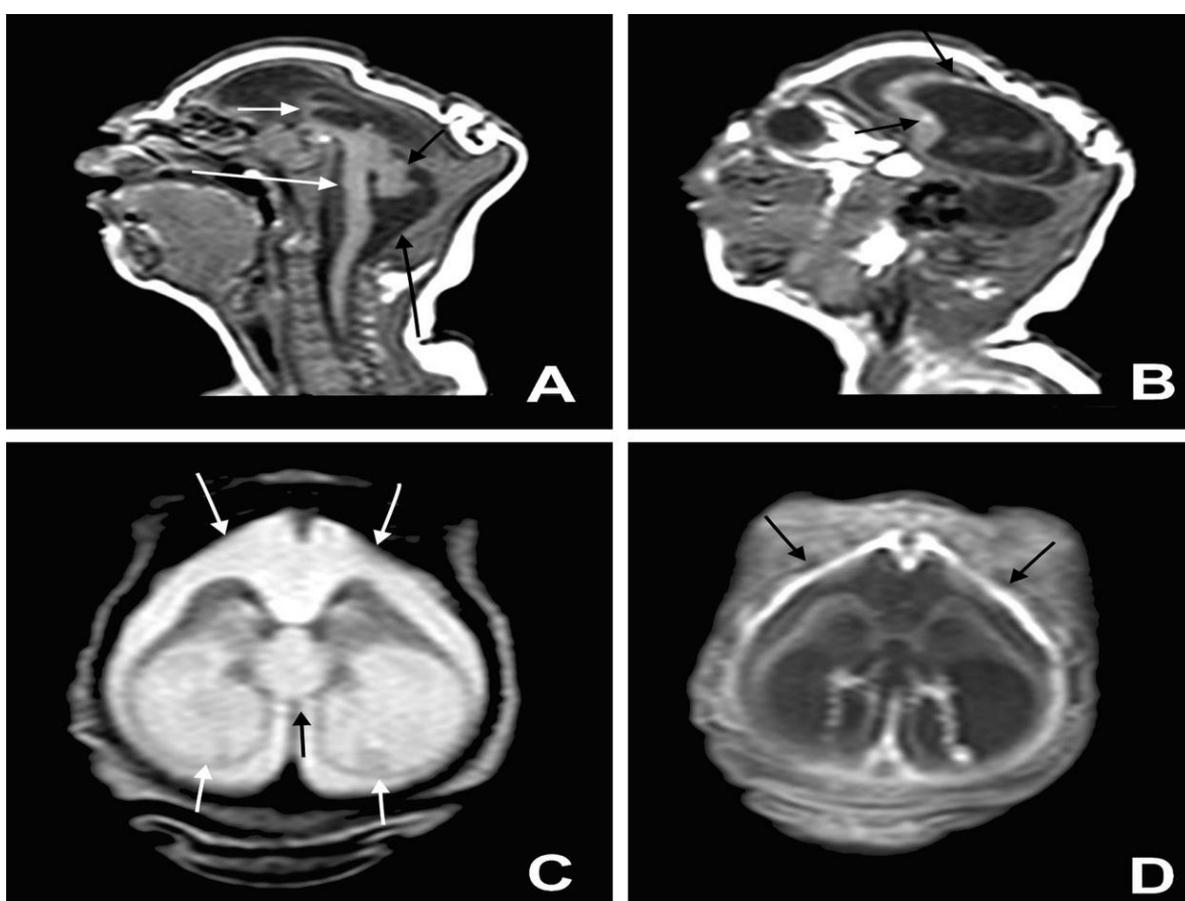


Figura 2: Microcefalia grave apresentada em uma criança com infecção congênita presumivelmente causada pelo ZIKV submetida à tomografia computadorizada. (A) Mostra uma desproporção craniofacial profunda. (B) Mostra pequenas calcificações distróficas hiperintensas. (C) Apresenta ventriculomegalia grave. (D) Mostra espessamento das meninges.

Fonte: Adaptado de Aragão et al. (2016)

Segundo a OMS, a microcefalia é caracterizada pela medida do crânio realizada, pelo menos, 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida (até 6 dias e 23 horas), por meio de técnica e equipamentos padronizados, em que o Perímetro Cefálico (PC) apresente medida menor que menos dois (-2) desvios-padrão abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. Além disso, a OMS considera que a medida menor que menos três (-3) desvios-padrões é definida como microcefalia grave (Oms, 2016).

Além da microcefalia congênita e anormalidades cerebrais associadas, tem sido relatada uma gama de outras complicações, incluindo desproporção craniofacial, ventriculomegalia, anormalidades do corpo caloso, calcificação intracraniana, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco cerebral, dificuldades de alimentação e anomalias oculares entre recém-nascidos (Silva et al., 2016).

No segundo semestre de 2015, um aumento da incidência de microcefalia congênita foi detectado nos estados do nordeste brasileiro especialmente no estado de Pernambuco, que solicitou ao Ministério da Saúde apoio para investigação dos casos. Uma das principais hipóteses sob investigação era a infecção congênita materna pelo ZIKV (Brasil, 2016).

De 2015 até 31 de dezembro de 2016, 10.867 casos de microcefalia em recém-nascidos foram reportados no Brasil. Desses, 7.684 foram investigados e classificados, 2.366 foram confirmados para microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central compatíveis com malformações congênitas, 5.269 foram descartados e 3.183 permanecem em investigação (Brasil,2016).

Do total de 10.867 casos notificados, 582 (5,3%) casos evoluíram para óbito fetal ou neonatal. Dos 582 óbitos fetais ou neonatais notificados, 254 (43,6%) permanecem em investigação, 200 (34,4%) foram confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita 123 (21,1%) foram descartados (Brasil,2016).

No Piauí, 200 casos suspeitos de microcefalia congênita foram notificados entre 8 de novembro de 2015 e 31 de dezembro de 2016. Destes, 100 casos foram confirmados, 12 permanecem em investigação e 88 foram descartados. Os 100 casos confirmados no Piauí correspondem a 6% do total dos 7.023 casos confirmados na região nordeste neste período. O Centro de Referência Estadual de Microcefalias está instalado na Maternidade Dona Evangelina Rosa, em Teresina (Sesapi, 2016).

1.6 A resposta brasileira à epidemia de microcefalia

Desde o início da epidemia de microcefalia o Ministério da Saúde do Brasil e as Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios juntaram esforços afim de produzir e publicar orientações técnicas e diretrizes relacionadas às ações de vigilância das microcefalias e/ou alterações do sistema nervoso central sugestivas de infecção congênita, em todo o território nacional (Ministério da saúde, 2016).

Entre as ações do governo brasileiro houve a criação do Comitê de Operações de Emergências em Saúde (COES), composto por profissionais de diversas instituições: Ministério da Saúde; Organização Pan-americana da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC); Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (Cisam); Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Imip); Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD); Conselho Regional de Medicina de Pernambuco (Cremepe), para discussão dos casos; planejamento das ações e atenção às mães e bebês (Ministério da saúde, 2016).

Em novembro de 2015, foi lançada a primeira Diretriz Nacional sobre a microcefalia, que ainda incluía o diagnóstico de microcefalia através de medição do perímetro cefálico no valor ≤ 33 cm. Em seguida, o governo brasileiro lançou o Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) - Versão 1, mudando o diagnóstico da microcefalia, que passou a ser considerado quando a medição do perímetro cefálico fosse ≤ 32 cm, incluindo também neste protocolo mulheres grávidas com erupções cutâneas, aborto de feto com microcefalia ou natimortos. Em janeiro de 2016, a Diretriz Nacional de Estimulação Precoce de Bebês com Microcefalia foi lançada (Ministério da saúde, 2016).

Todos os casos identificados de microcefalia devem ser investigados pela vigilância epidemiológica do município e/ou núcleo hospitalar de epidemiologia, devendo ser registrados no Registro de Eventos em Saúde Pública – RESP através do Formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública disponível em: www.resp.saude.gov.br. A notificação de casos suspeitos de microcefalia no RESP não exclui a necessidade de relatar o caso ao Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC (Ministério da saúde, 2016).

1.7 O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)

O Sistema de Informação Sobre Mortalidade - SIM foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde - MS em 1975 e objetiva coletar dados dos óbitos do Brasil, a partir do registro das características da mortalidade, em todos os segmentos do sistema de saúde vigentes (Brasil, 2001).

Com a finalidade de reunir dados quantitativos e qualitativos sobre óbitos ocorridos no Brasil, o SIM possui variáveis que permitem, a partir da *causa mortis* atestada pelo médico, construir indicadores e processar análises epidemiológicas que contribuam para a eficiência da gestão em saúde (Brasil, 2001; Sanches et al, 2002).

O SIM fornece informações sobre as causas e as características do óbito, através de um instrumento de coleta de dados, a Declaração de Óbito (DO), impressa em três vias coloridas, cuja emissão e distribuição para os estados, se dá em séries pré numeradas pelo MS, que as repassa aos hospitais, aos Institutos Médicos Legais e aos cartórios, onde são preenchidas e são destinadas à notificação. Após consolidados, esses dados passam a constituir um banco de dados nacional, disponibilizado para consulta (Brasil, 2001).

A DO, no que diz respeito ao registro das causas de óbito, consta de duas partes: I e II. A parte I é composta de quatro linhas: A, B, C e D. (Ishitani, França, 2001). A causa básica de óbito define-se como sendo “a doença ou lesão que iniciou a sucessão de eventos mórbidos que levou diretamente à morte; ou circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal”. Desta forma, a causa básica origina uma sequência de complicações ou consequências que levaram a última causa consequencial do óbito, causa terminal ou imediata, doença, lesão ou complicação que causou a morte (Laurenti et al., 2006). Na Parte II, deve ser registrada qualquer condição mórbida que possa ter contribuído significativamente com o óbito, sem estar diretamente ligada com a lesão, ou doença que causou a morte (Figura 3) (Brasil, 2001).

CAUSAS DA MORTE		ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA		Tempo aproximado entre o início da doença e a morte	CID
PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.		a			
CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica.		b	Devido ou como consequência de:		
		c	Devido ou como consequência de:		
		d	Devido ou como consequência de:		
PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.					

Figura 3: Modelo do formulário da declaração de óbito

Fonte: Adaptado de Brasil (2001)

A análise das causas dos óbitos baseia-se na 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que está dividida em 22 capítulos e utiliza um esquema de código alfanumérico que consiste em uma letra seguida de três números, ao nível de quatro caracteres (Who, 2016).

Na CID-10, o capítulo XVII refere-se às “Malformações congênicas, deformidades e anomalias cromossômicas”. Sua lógica de agrupamento é topográfica, ou seja, por segmentos do corpo/sistemas. O Capítulo 17 contém os seguintes agrupamentos (Who, 2016):

- a) Q00-Q07 Malformações congênicas do sistema nervoso;
- b) Q10-Q18 Malformações congênicas do olho, do ouvido, da face e do pescoço;
- c) Q20-Q28 Malformações congênicas do aparelho circulatório;
- d) Q30-Q34 Malformações congênicas do aparelho respiratório;
- e) Q35-Q37 Fenda labial e fenda palatina;
- f) Q38-Q45 Outras malformações congênicas do aparelho digestivo;
- g) Q50-Q56 Malformações congênicas dos órgãos genitais;
- h) Q60-Q64 Malformações congênicas do aparelho urinário;
- i) Q65-Q79 Malformações e deformidades congênicas do sistema osteomuscular;
- j) Q80-Q89 Outras malformações congênicas;

k) Q90-Q99 Anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte

A microcefalia recebe a codificação Q02, fazendo parte do capítulo 17, grupamentos Q00 a Q07, que são referentes às malformações congênitas do sistema nervoso (Who, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

A epidemia de microcefalias e outras malformações congênitas do sistema nervoso central observada no Brasil, a partir do segundo semestre de 2015, tem sua análise dificultada pela inexistência de uma linha de base que possa ser utilizada como parâmetro pré-epidêmico e consequente geração de diagramas de controle (Oliveira; Vasconcelos, 2016).

Recentemente, Barcellos et al. (2016) realizaram análise de séries históricas de hospitalizações por neuropatias, através de dados secundários do sistema de informações de hospitalizações. Observou-se que, a partir do segundo semestre de 2014, houve um aumento nas taxas de hospitalização por condições clínicas como síndrome de Guillain-Barré, encefalites, mielite e encefalomielite.

Há questionamentos sobre a viabilidade de se construir uma linha de base da frequência de ocorrência de microcefalias no Brasil, isto é, a incidência do agravo, devido a debilidades no registro dos casos. Considerando estes questionamentos, é possível que as taxas de mortalidade associadas às microcefalias reflitam, em certa extensão, a incidência do agravo. Durante o período epidêmico no Brasil, do total de 9.814 casos notificados, 486 (4%) casos evoluíram para óbito fetal ou neonatal. Dos 486 óbitos fetais ou neonatais notificados, 220 (56,1%) permanecem em investigação, 170 (26,5%) foram confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita e 96 (17,4%) foram descartados (Brasil, 2017).

Durante o período epidêmico, a grande maioria dos óbitos por microcefalia foi registrada na região nordeste. Neste contexto, o presente estudo pretende descrever a situação da mortalidade por microcefalias e outras malformações congênitas do sistema nervoso central, antes da epidemia deste agravo registrada no Brasil a partir do segundo semestre de 2015, com ênfase nas tendências geográficas e temporais. Pretende-se gerar diagramas de controle que sirvam de parâmetro para uma melhor compreensão do período epidêmico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a distribuição espacial e temporal das mortes infantis associadas às microcefalias e outras malformações congênitas do sistema nervoso central no Brasil, no período anterior à epidemia de Zika, de 2000 a 2014, gerando um diagnóstico que possa servir de parâmetro pré-epidêmico para a epidemia da síndrome congênita da Zika.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular as taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia nos diferentes estados brasileiros, avaliando a presença de heterogeneidade espacial e temporal entre as regiões brasileiras;
- Calcular as taxas anuais de mortalidade infantil específicas por quaisquer malformações do sistema nervoso central nos diferentes estados brasileiros, avaliando a presença de heterogeneidade espacial e temporal entre as regiões brasileiras;
- Avaliar a evolução anual das taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia e outras malformações do sistema nervoso central nos diferentes estados brasileiros;
- Gerar um diagnóstico de situação das mortes por microcefalia na era pré-Zika que possa servir de parâmetro de comparação com as recentes mudanças do perfil epidemiológico observadas após o início da epidemia de Zika no Brasil.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e fontes de dados

Trata-se de um estudo retrospectivo com base em dados secundários de mortalidade. A pesquisa foi realizada consultando-se informações obtidas no Sistema de Informação de Mortalidade do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde.

O recorte temporal abrangeu o período de 2000 a 2014. Os dados referentes ao número de nascidos vivos no período de 2000 a 2014 por estado da federação foram obtidos no SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos do DATASUS.

4.2 Procedimentos Metodológicos

Foram analisados os dados de mortalidade nos certificados de óbitos utilizando o capítulo 17 da CID-10 para óbitos que tiveram como causa básica ou como causas subjacentes presentes nas linhas A, B,C,D dos certificados de óbito as malformação do sistema nervoso central (CID-10 Q00 a Q 07) e a microcefalia (CID-10 Q02).

A construção e análise do banco de dados sobre a mortalidade por malformações do sistema nervoso central por microcefalia se desenvolveu nas seguintes etapas: Na primeira etapa descreveu-se a distribuição dos óbitos em cada região e unidade federada brasileira por ano estudado; Na segunda etapa foram calculadas as taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia e malformações do sistema nervoso central em cada estado; E na terceira etapa foram calculadas e comparadas as médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central e por microcefalia através da análise de variância ANOVA.

4.3 Cálculo de taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia ou malformações do sistema nervoso central em diferentes estados

Foram estimadas as taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia ou malformações do sistema nervoso central como sendo o número de óbitos por microcefalia ou malformações do sistema nervoso central em cada ano, em cada estado, estudado, multiplicado por mil, dividido pelo número de nascidos vivos de cada ano, por estado e por ano.

4.4 Análise dos dados

Para a obtenção, tabulação e análise do banco de dados desse estudo foram utilizados os seguintes softwares: Tabwin, Microsoft Excel 2010 e IBM SPSS Statistics 20.

As médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central e por microcefalia foram comparadas pela análise de variância aplicando-se o teste paramétrico ANOVA.

4.5 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí, número do parecer 1.835.338 (Anexo A).

A pesquisa utilizou dados secundários de forma que, as pessoas, das quais se extraíram as informações, não foram identificadas individualmente. Além disso, não houve intervenção direta, junto ao paciente e/ou aos familiares.

5 RESULTADOS

5.1 Número absoluto de óbitos associados às malformações do sistema nervoso central e às microcefalias no Brasil, entre 2000 e 2014.

Foi composto um banco de dados com todos os 16.134.341 óbitos registrados no Brasil, no SIM, entre os anos 2000 e 2014. Destes óbitos, 729.747 (4,52%) foram de crianças com idade até 11 meses e 29 dias (até um ano de idade, incompleto). Entre os óbitos em menores de um ano, 22.369 (3,1%) foram associados às malformações do sistema nervoso central, conforme informado na causa básica do óbito do SIM ou diagnóstico presente nas linhas “a” a “d” da declaração de óbito. Dos 22.369 óbitos às malformações do sistema nervoso central, 949 (4,2%) tinham a microcefalia como causa básica ou como diagnóstico presente nas linhas “a” a “d” da declaração de óbito.

A distribuição anual dos óbitos associados às malformações do sistema nervoso central e às microcefalias está presente nas Tabelas 1 e 2. Com relação às microcefalias, Amapá e Roraima foram os estados com menos notificações de óbitos, duas e três mortes, respectivamente, no período de 2000 a 2014. Bahia e São Paulo, com 92 e 127 óbitos por microcefalias neste período foram os estados com mais notificações (Tabela 1).

Na tabela 2 o estado que apresentou menor notificação de óbitos relacionados as malformações do sistema nervoso central, no período de 2000 a 2014 foi Roraima com 91 mortes e São Paulo foi o que apresentou maior notificação de óbitos com 3874 mortes.

O número médio anual de óbitos associados às microcefalias, no Brasil, foi de 63,3. Com relação aos 22.369 óbitos por quaisquer malformações do sistema nervoso central, a média anual foi 1491,3.

Tabela 1 - Número absoluto dos óbitos infantis (crianças menores de 1 ano) associados as microcefalias nos diferentes estados brasileiros de 2000 a 2014.

ESTADOS	ANOS (N)														
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Acre	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0
Alagoas	0	1	0	0	0	1	2	1	0	3	0	2	0	0	0
Amapá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Amazonas	1	3	0	0	1	1	2	6	3	3	2	2	3	2	2
Bahia	9	5	3	3	7	5	10	7	10	5	5	12	4	4	3
Ceará	5	2	1	4	3	2	4	4	5	1	2	0	2	2	3
Distrito															
Federal	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1
Espirito Santo	4	2	3	1	1	2	3	1	0	1	1	4	1	1	0
Goiás	4	6	2	3	2	3	0	1	0	3	3	2	2	3	1
Maranhão	2	1	0	2	3	4	1	3	1	2	0	3	2	3	2
Mato Grosso	1	4	1	0	1	0	2	0	2	1	2	0	0	0	0
Mato Grosso do Sul	1	4	0	4	3	7	2	1	2	1	1	0	1	1	1
Minas Gerais	3	4	3	8	8	5	8	5	4	8	3	6	7	3	2
Pará	5	1	5	2	3	2	5	3	2	7	7	4	5	1	3
Paraíba	1	0	0	3	3	2	0	2	0	2	0	1	1	0	0
Paraná	5	5	9	6	4	6	8	5	8	5	3	3	3	2	7
Pernambuco	2	3	2	6	3	1	2	5	5	4	1	1	2	2	1
Piauí	2	0	3	0	2	1	2	3	1	1	3	2	3	1	3
Rio de Janeiro	14	7	9	5	6	2	3	5	3	5	1	3	5	6	5
Rio Grande do Norte	4	1	2	1	2	2	1	2	0	0	1	4	0	0	0
Rio Grande do Sul	6	7	6	4	7	2	2	2	4	2	3	2	7	2	1
Rondônia	0	0	0	0	2	0	2	1	3	1	0	1	0	1	0
Roraima	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Santa Catarina	1	2	4	2	2	1	3	3	0	0	3	3	0	1	1
São Paulo	11	12	15	9	11	6	7	9	8	12	5	5	11	5	1
Sergipe	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
Tocantins	1	1	0	0	1	0	1	0	0	2	0	2	0	1	0
Brasil	86	73	68	63	77	55	71	70	64	70	46	64	63	42	37

Tabela 2 - Número absoluto dos óbitos infantis (crianças menores de 1 ano) associados as malformações do sistema nervoso central nos diferentes estados brasileiros de 2000 a 2014.

ESTADOS	ANOS (N)														
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Acre	12	7	9	10	12	13	14	18	18	15	12	5	5	14	9
Alagoas	20	20	40	18	27	30	33	35	26	38	29	37	21	20	32
Amapá	6	7	7	7	12	9	6	6	7	7	5	8	8	7	11
Amazonas	41	44	39	39	39	56	48	53	48	62	53	54	53	61	56
Bahia	86	80	108	105	96	131	130	119	141	135	102	122	112	67	81
Ceará	81	66	78	85	94	74	77	77	80	64	65	75	62	53	69
Distrito Federal	32	25	20	29	31	24	31	21	24	34	26	24	17	31	26
Espírito Santo	45	42	42	41	39	40	30	30	43	39	36	29	29	21	23
Goías	47	43	60	49	56	56	40	51	44	44	41	40	55	35	36
Maranhão	26	31	39	49	37	60	46	49	64	52	46	76	55	54	55
Mato Grosso	36	33	30	76	44	43	28	34	31	38	17	20	24	23	36
Mato Grosso do Sul	26	32	29	76	28	34	22	27	24	23	22	17	19	17	23
Minas Gerais	139	133	117	139	134	137	131	112	101	130	133	124	104	101	100
Pará	52	60	73	91	71	60	77	77	93	79	72	70	75	59	66
Paraíba	22	26	18	34	42	30	24	25	36	38	36	40	40	21	29
Paraná	124	102	125	115	119	90	95	87	84	82	81	85	88	62	59
Pernambuco	67	87	94	78	90	71	76	100	83	74	64	69	69	76	82

Piauí	21	11	19	20	31	22	33	40	37	34	38	42	32	36	29
Rio de Janeiro	145	145	121	155	135	83	96	101	104	92	87	87	89	78	95
Rio Grande do Norte	31	37	42	32	36	21	36	37	34	33	23	33	29	19	22
Rio Grande do Sul	96	103	82	89	82	84	76	56	60	42	50	53	54	54	49
Rondônia	20	19	27	21	23	13	14	15	19	22	17	25	15	11	14
Roraima	5	7	5	8	4	7	5	8	4	7	12	6	2	4	7
Santa Catarina	60	64	47	52	44	37	43	50	31	30	46	44	37	44	34
São Paulo	323	343	312	316	293	250	244	227	233	251	239	222	234	183	204
Sergipe	23	20	30	21	21	27	25	26	25	15	12	18	15	22	18
Tocantins	11	13	6	14	16	7	17	14	12	12	13	10	9	16	11
Brasil	1597	1600	1619	1769	1656	1509	1497	1495	1506	1492	1377	1435	1352	1189	1276

5.2 Distribuição por região do número absoluto de óbitos associados a microcefalia e as malformações do sistema nervoso central no período de 2000 a 2014.

As distribuições anuais do número absoluto de óbitos por microcefalias e por quaisquer malformações do sistema nervoso central, por região, estão representadas nas Figura 4 e 5. A região sudeste foi a que apresentou maior número absoluto de óbitos associados as microcefalias no período de 2000 a 2014, seguida das regiões nordeste, sul, norte e centro-oeste (Figura 4)

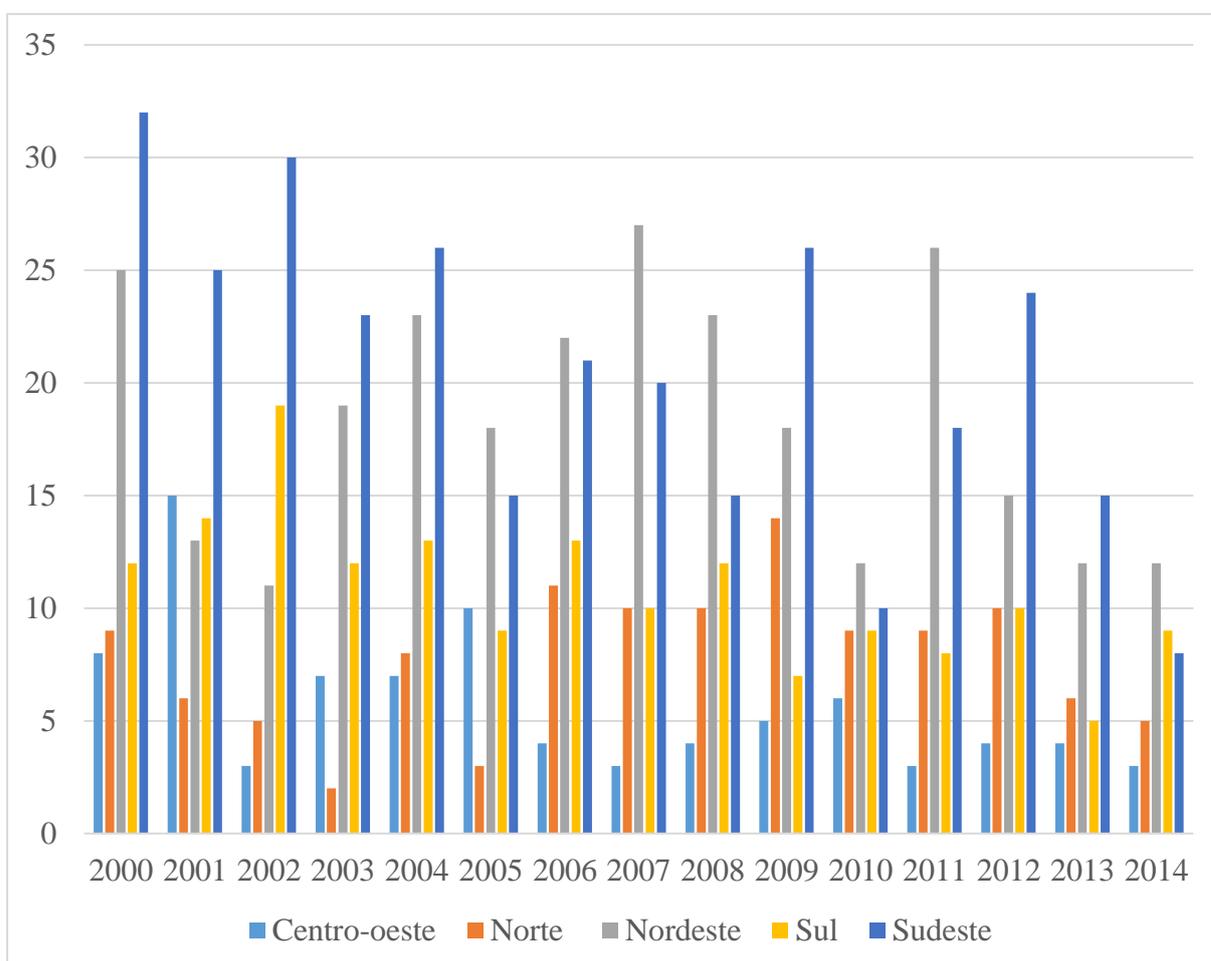


Figura 4: Distribuição do número absoluto de óbitos associados as microcefalias por ano e por região no Brasil, de 2000 a 2014.

A região sudeste foi a que apresentou maior número absoluto de óbitos associados as malformações do sistema nervoso central no período de 2000 a 2014, seguida das regiões nordeste, sul, norte e centro-oeste (Figura 5)

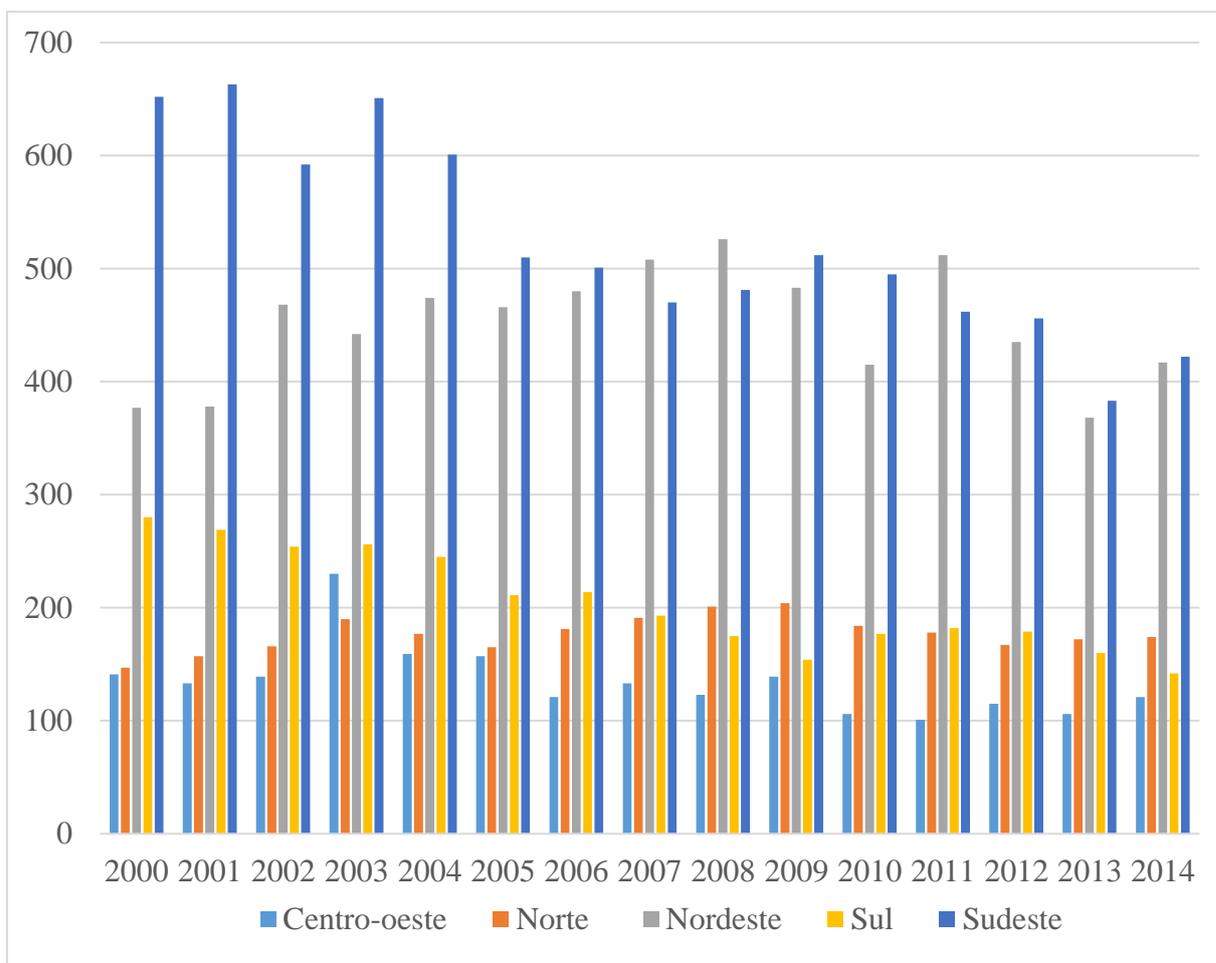


Figura 5: Distribuição do número absoluto de óbitos associados as malformações do sistema nervoso central por ano e por região no Brasil, de 2000 a 2014.

5.3 Taxas de mortalidade infantil específicas associadas às malformações do sistema nervoso central no Brasil, entre 2000 e 2014.

As taxas de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central, na região centro-oeste, oscilaram entre 0,683/1000 nascimentos em 2009 (valor máximo observado) a 0,443/1000 nascimentos em 2013 (valor mínimo). Na região sul, estas taxas oscilaram entre 0,633/1000 nascimentos em 2003 a 0,405/1000 nascimentos em 2013. As taxas anuais por região são apresentadas na Figura 6.

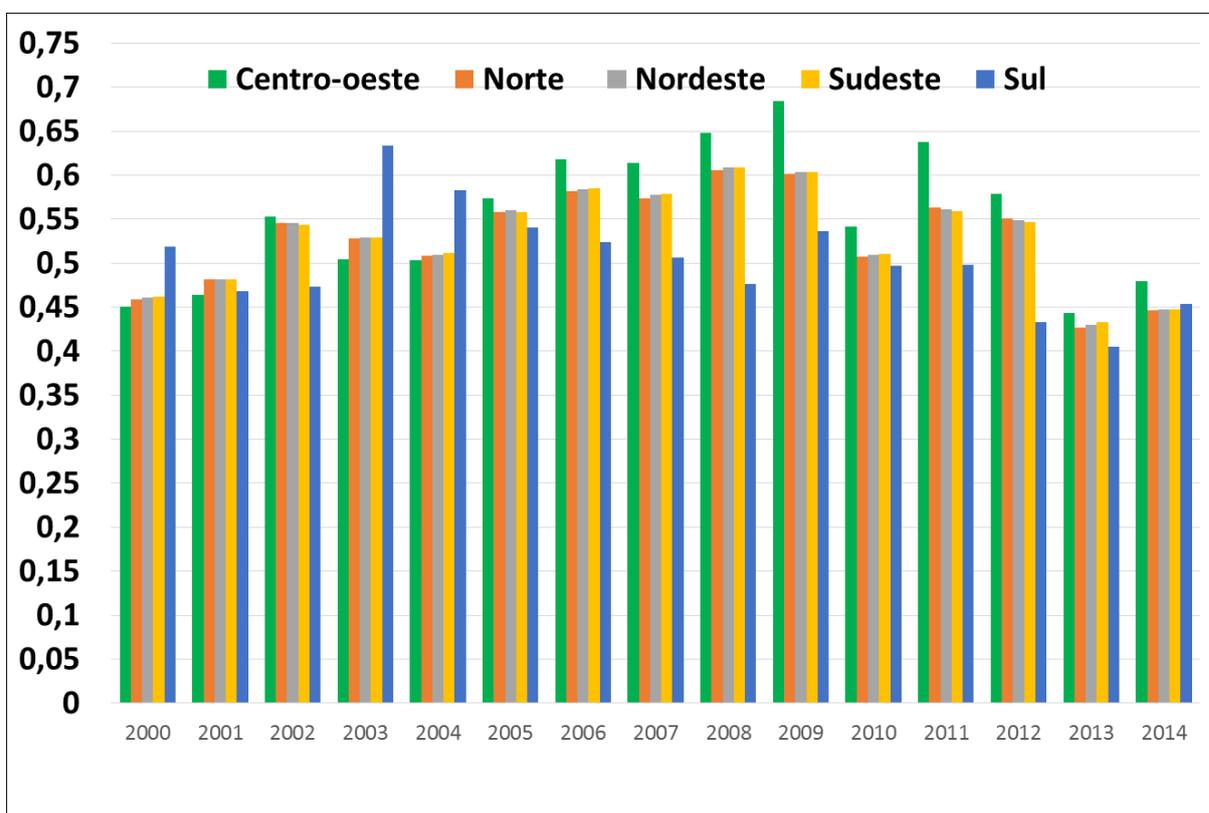


Figura 6: Taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.

Comparando as taxas regionais anuais médias no período 2000 a 2014, não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Figura 7). As taxas médias anuais e respectivos desvios-padrão foram $0,553 \pm 0,077$ na região centro-oeste, $0,529 \pm 0,055$ na região norte, $0,530 \pm 0,056$ na região nordeste, $0,503 \pm 0,057$ na região sul e $0,530 \pm 0,055$ na região sudeste (ANOVA, $p=0,294$).

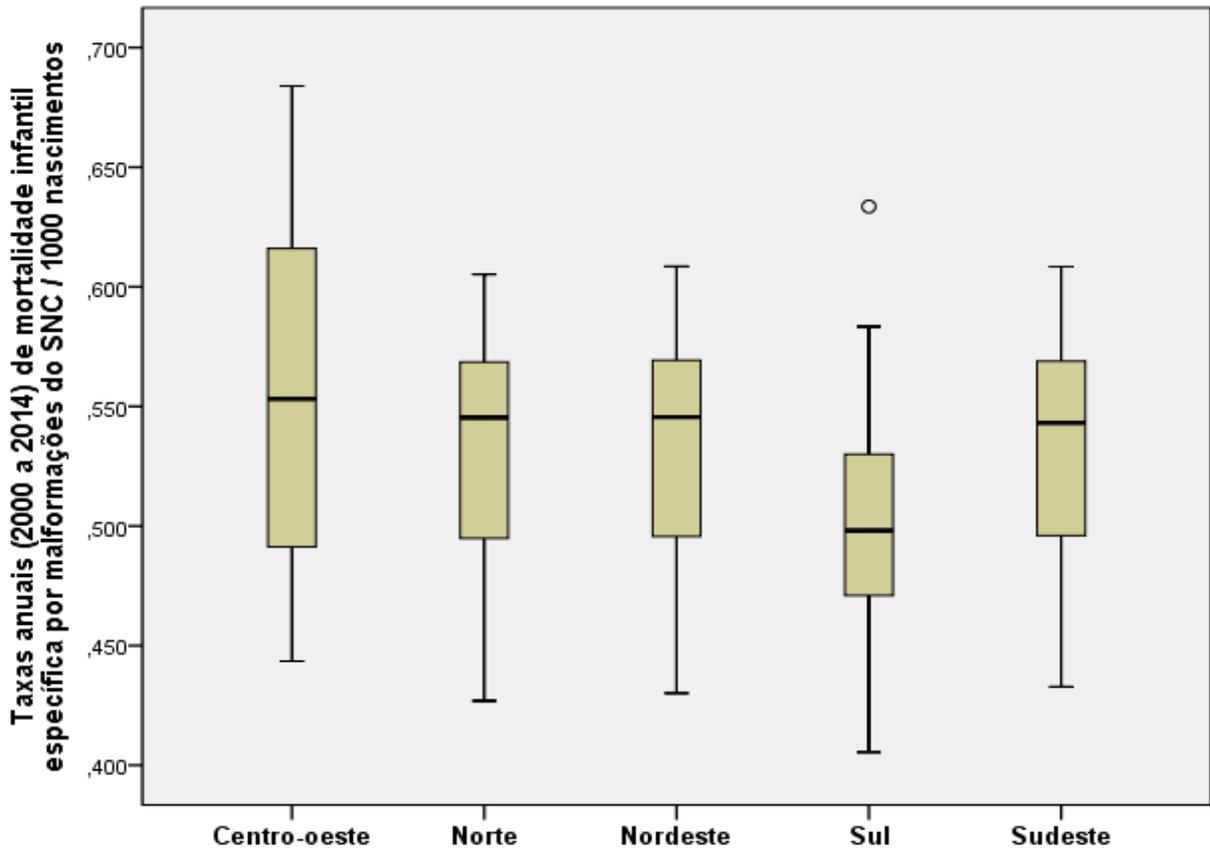


Figura 7: Box-plots ilustrando as médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.

Entretanto, a distribuição geográfica dos óbitos ao nível dos estados apresentou algum grau de heterogeneidade. Os estados que apresentaram as maiores taxas de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central foram o Acre, o Amazonas, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Norte e Espírito Santo, com médias anuais entre 0,616 e 0,700 óbitos / 1000 nascimentos, como demonstrado no mapa da figura 8 e na figura 9.

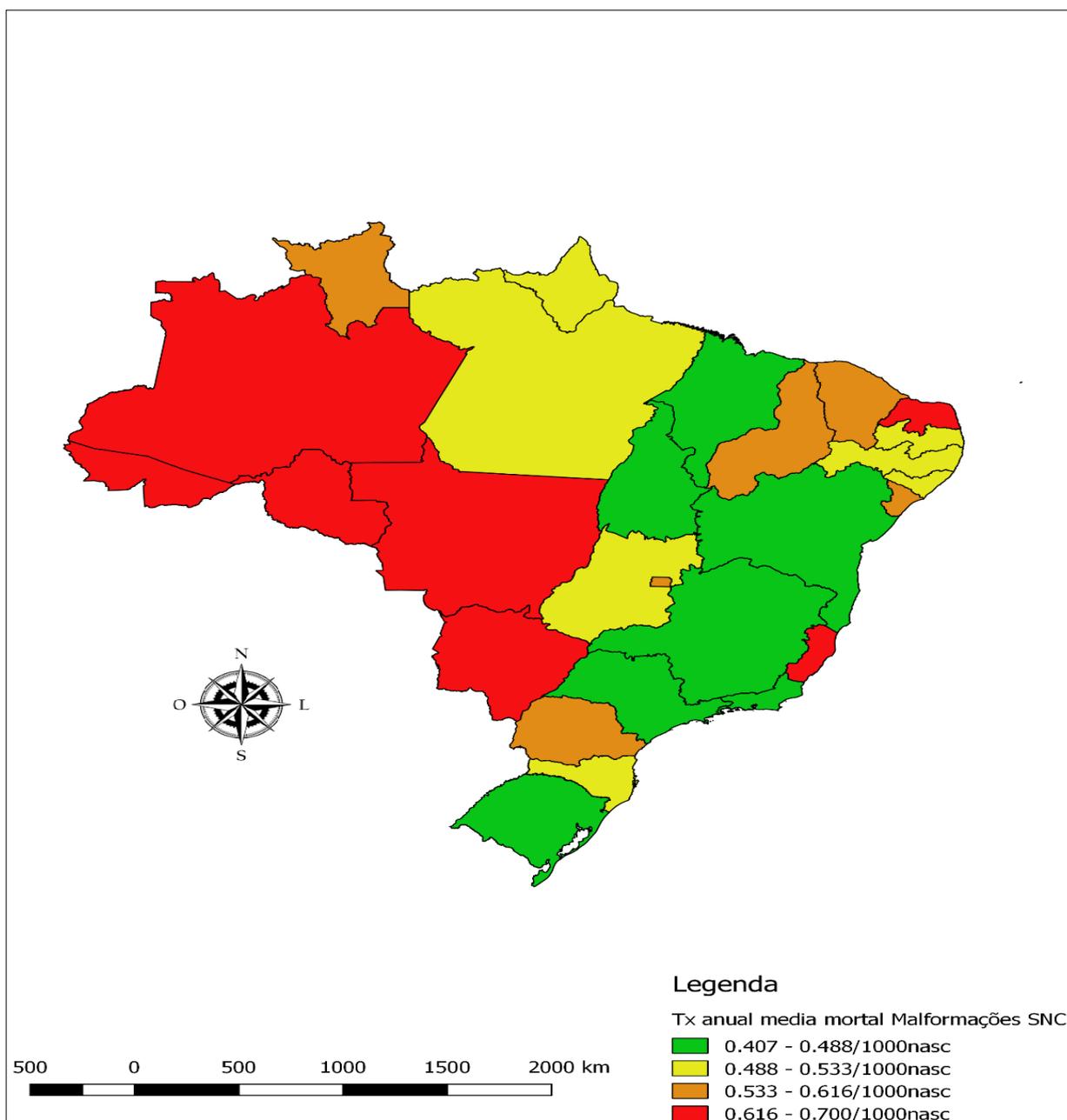


Figura 8: Mapa ilustrando as taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.

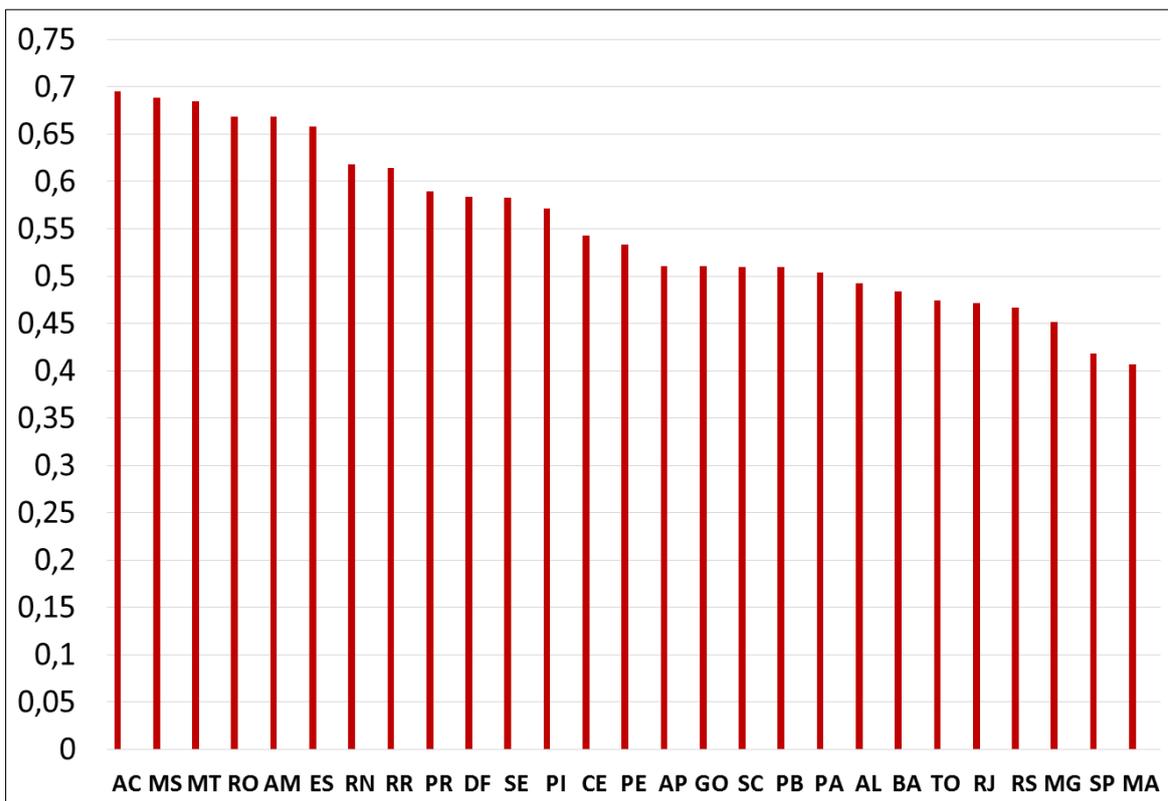


Figura 9: Médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por malformação do sistema nervoso central por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.

Os estados do Maranhão, São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Tocantins e Bahia foram o que apresentaram menores taxas de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central, com médias anuais entre 0,407 e 0,488 / 1000 nascimentos como demonstrado no mapa da figura 8 e na figura 9.

5.4 Taxas de mortalidade infantil específicas associadas à microcefalia no Brasil, entre 2000 e 2014.

As taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia foram superiores na região centro-oeste, onde oscilaram entre 0,052/1000 nascimentos em 2011 (valor máximo observado) a 0,010/1000 nascimentos em 2011 (valor mínimo). Na região sul, que apresentou as menores taxas, estas oscilaram entre 0,031/1000 nascimentos em 2006 a 0,010/1000 nascimentos em 2002. As taxas anuais por região são apresentadas na Figura 10.

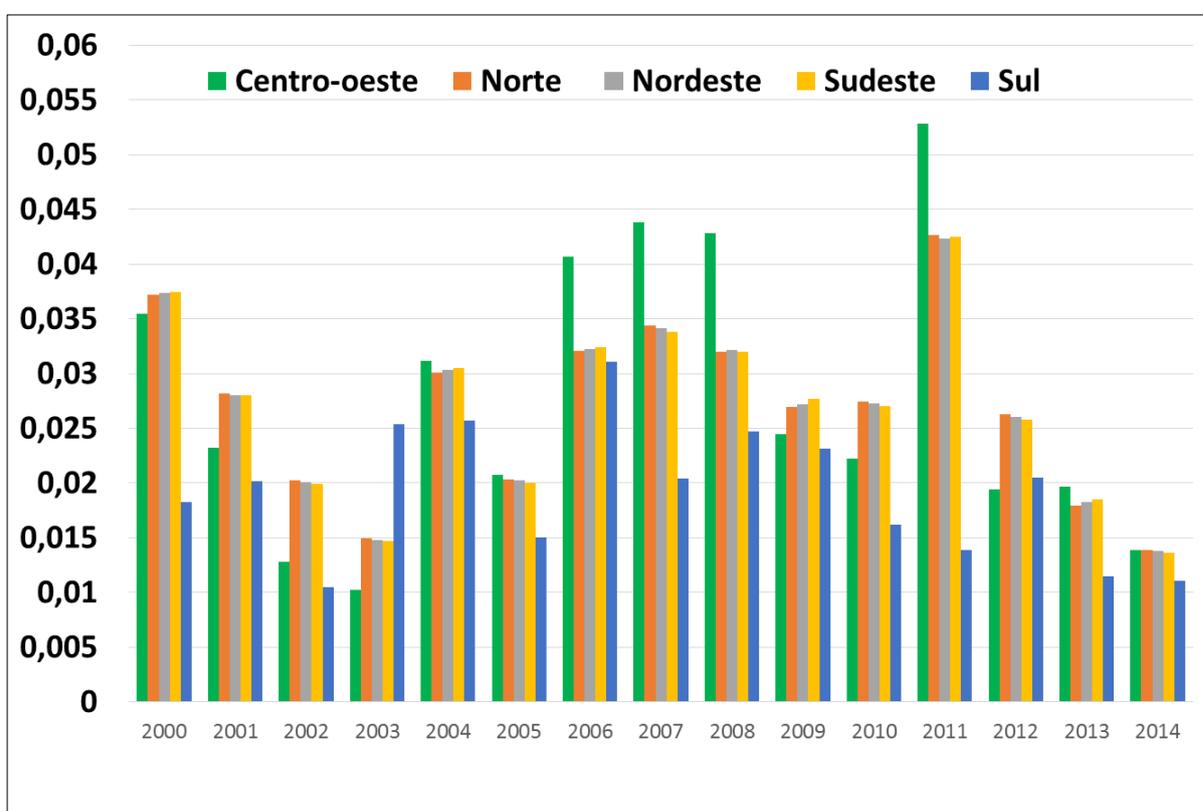


Figura 10: Taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.

A comparação das taxas médias anuais por região, observou-se que estas apresentaram uma tendência a serem maiores na região centro-oeste, onde atingiu $0,027 \pm 0,012 / 1000$ nascimentos Figura 11.

Estas médias foram, no Norte, $0,027 \pm 0,008 / 1000$ nascimentos, no Nordeste $0,026 \pm 0,008 /$ nascimentos, no Sul $0,019 \pm 0,006 / 1000$ nascimentos e no Sudeste $0,026 \pm 0,008 / 1000$ nascimentos (ANOVA $p = 0,065$).

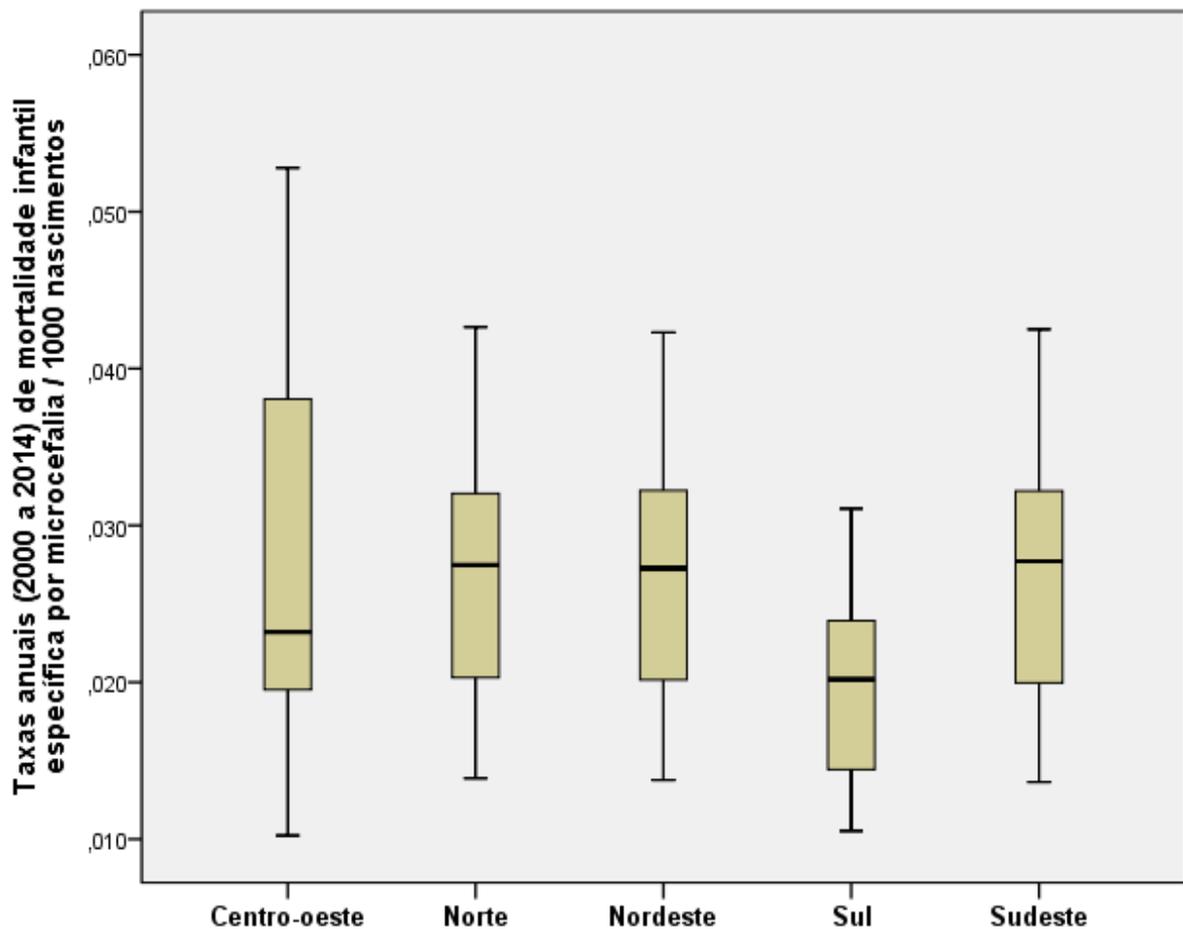


Figura 11: Box-plots ilustrando as médias das taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nas diferentes regiões brasileiras.

A distribuição geográfica dos óbitos por microcefalia demonstrou que há estados com maior frequência de mortalidade específica por este agravo em todas as regiões brasileiras. Os estados que apresentaram as maiores taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia foram Mato Grosso do Sul, Piauí, Paraná, Espírito Santo, Roraima, Amazonas e Bahia, com médias anuais entre 0,027 e 0,047 óbitos / 1000 nascimentos, como demonstrado no mapa da figura 12 e na figura 13.

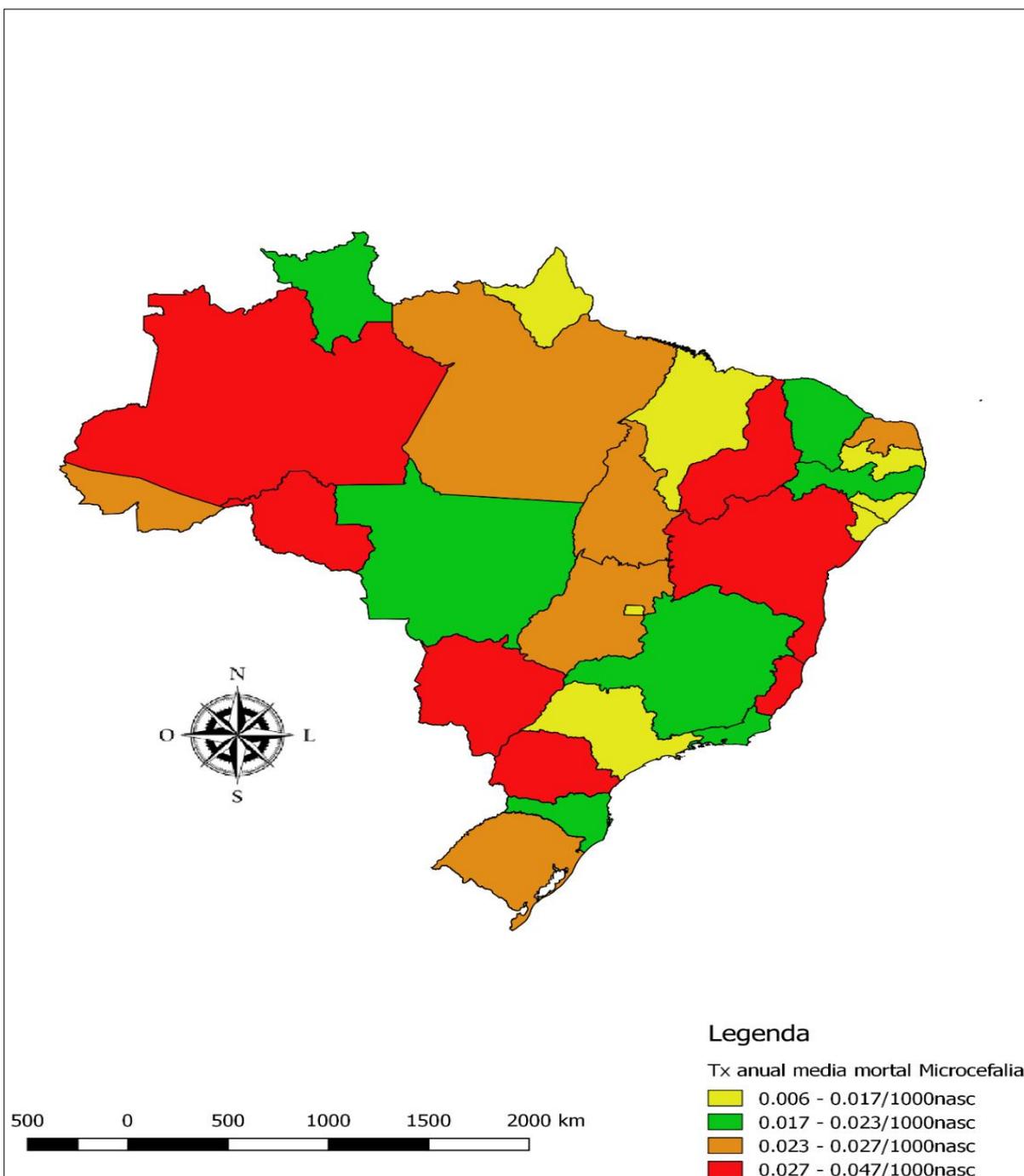


Figura 12: Mapa ilustrando as taxas anuais de mortalidade infantil específicas por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.

Os estados de Sergipe, Amapá, Alagoas, Distrito Federal, São Paulo, Maranhão e Paraíba foram o que apresentaram menores taxas de mortalidade infantil específicas por microcefalia, com médias anuais entre 0,006 e 0,017 / 1000 nascimentos como demonstrado no mapa da figura 12 e na figura 13.

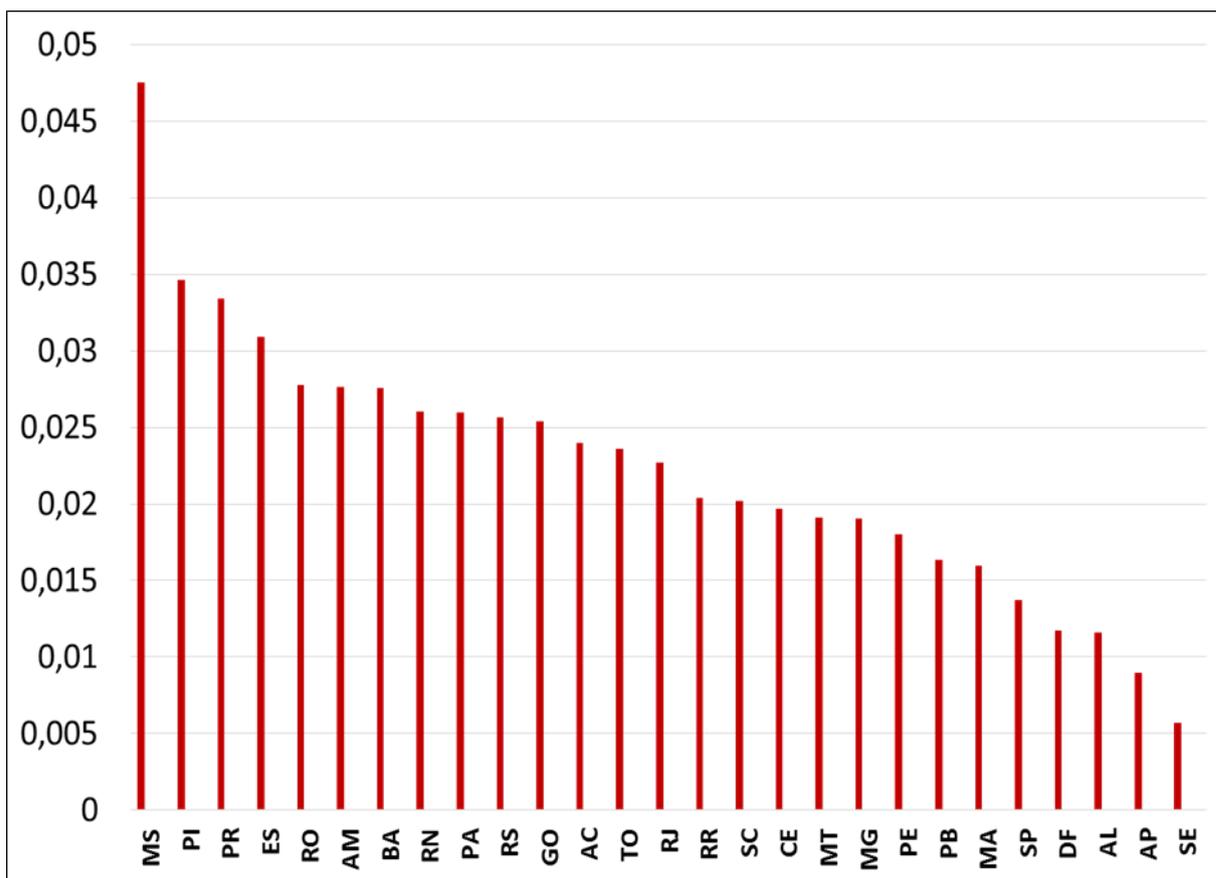


Figura 13: Médias das taxas anuais de mortalidade infantil específica por microcefalia por mil nascimentos entre 2000 a 2014 nos diferentes estados brasileiros.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta um diagnóstico da frequência e distribuição espaço-temporal dos óbitos infantis associados às malformações do sistema nervoso central e das microcefalias no Brasil no período anterior à epidemia de Zika registrada no Brasil entre 2015 e 2016. Neste sentido, procurou-se gerar uma linha de base do período pré-epidêmico, entre 2000 e 2014.

As malformações congênitas se encontram entre as principais causas de óbitos infantis nos países desenvolvidos, responsáveis por 20,0% dos óbitos neonatais e 30,0 a 50,0% dos óbitos perinatais. Nos Estados Unidos, a principal causa de morte no primeiro ano de vida refere-se às malformações congênitas. A incidência geral de malformação congênita na América do Sul é de 5,0%, coincidindo com outras regiões do mundo (Atrash, 2013). No Brasil, os óbitos por malformação congênita aumentaram de 4,0 em 1980 para 6,7 por mil nascidos vivos em 1990, chegando a 11,4 por mil nascidos vivos em 2000. Em 2004, já representavam a segunda causa de óbito infantil no país. Em locais onde há uma diminuição da mortalidade infantil por causas infecciosas no recém-nascido e melhora na qualidade da assistência no pré-natal, as anomalias congênitas passam a ser a principal causa de mortalidade infantil (Malta et al., 2010).

Observa-se uma crescente taxa de mortalidade infantil em crianças menores de um ano, associadas às anomalias congênitas, gerando um grande impacto nos serviços de saúde e graves repercussões na vida da criança e de sua família. Apesar dos indicadores de saúde da população brasileira terem melhorado, com a redução das doenças causadas por má nutrição, condições insalubres de vida e controle dos patógenos exógenos, uma proporção crescente dos óbitos entre as crianças é atribuída às doenças genéticas e às estas anomalias, gerando um problema de saúde pública que requer política pública específica (Brasil, 2012).

Ribeiro et al. (2009) estudaram a mortalidade neonatal em Recife entre 2001 e 2003 e constataram uma maior incidência de óbito entre os recém-nascidos que apresentaram alguma malformação congênita. No modelo de regressão logística múltipla a presença de malformação apresentou Odds Ratio (OR) significativamente estatístico, sendo de 5,6 e o Intervalo de Confiança (IC - 95%) entre 3,38 e 9,26.

Em Taubaté no ano de 2003, os autores também verificaram associação estatística entre o óbito neonatal e as malformações. Na análise univariada a presença de malformação apresentou OR bruta de 36,98 e IC (95%) entre 11,77 e 116,23. Já no modelo final, a OR ajustada foi de 12,91 e o IC (95%) entre 2,13 e 78,38. A chance de óbito neonatal foi quase 13 vezes maior entre os recém-nascidos com malformação (Palucci; Nascimento, 2007).

No município de São Paulo, entre 2006 e 2007, a malformação congênita representou 24,9% dos óbitos neonatais registrados. As malformações mais frequentes foram as do aparelho circulatório (32,6%), do aparelho respiratório (18,8%), do sistema nervoso (15,3%) e outras (11,8%). A autora também estudou o risco da ocorrência de malformações congênitas em relação à faixa etária da mãe, e verificou que entre as mulheres com 40 anos ou mais o risco do recém-nascido apresentar alguma malformação é duas vezes maior que entre as demais faixas etárias (Geremias, 2008).

A análise geográfica dos óbitos por microcefalia e por malformações do SNC, permite conhecer o padrão de distribuição da mortalidade por unidades federadas e por regiões em todo o país. Ademais, também é importante conhecer a situação da mortalidade e compará-la com a de outros países. O CDC realizou uma pesquisa com dados dos programas de vigilância de defeitos congênitos em Massachusetts, Carolina do Norte e Geórgia, afim de avaliar retrospectivamente a prevalência de defeitos congênitos durante os anos de 2013 e 2014 que atenderam a definição de casos de malformações congênitas relacionada a infecção pelo ZIKV, antes da introdução do vírus nos Estados Unidos. Após a introdução do ZIKV, a proporção de bebês e fetos com defeitos congênitos nascidos de mães com evidência laboratorial de possível infecção ZIKV, foi aproximadamente 20 vezes maior do que a prevalência de defeitos congênitos entre gestações durante os anos pré-Zika (Cragan et al., 2017).

Demonstramos que não há diferenças significativas nas médias das taxas anuais de mortalidade por malformações do sistema nervoso central das cinco grandes regiões brasileiras, não obstante estas sejam ligeiramente inferiores na região Sul. Quando observamos os estados, chama a atenção o fato de que, em estados situados a leste, desde o Mato Grosso do Sul até o Amazonas, passando pelo Mato Grosso, Rondônia e Acre, estas taxas anuais médias entre 2000 e 2014 estejam no quartil superior da distribuição, oscilando entre 0,616 a 0,700 óbitos / 1000 nascimentos. As

exceções são os estados litorâneos do Rio Grande do Norte e Espírito Santo, cujas taxas ficaram situadas também no quartil superior.

Hipóteses sobre as causas destas diferenças podem ser formuladas levando-se em consideração as possíveis etiologias dos quadros de malformações na era pré-Zika, que envolvem elementos genéticos, infecciosos e ambientais. Os estados do quartil superior estão entre os que possuem maior proporção de população autodeclarada indígena, concentrando também Terras Indígenas demarcadas. Estes dados demográficos apontam para a possibilidade de que haja características genéticas compartilhadas pela população. Apontam também para a possibilidade de maior circulação de agentes infecciosos potencialmente associados às microcefalias, como *Toxoplasma gondii*, citomegalovírus, *Treponema pallidum*, rubéola e herpes, dado o contexto sanitário diferenciado da região amazônica. Estes estados representam ainda fronteiras de expansão das atividades agrícolas em nível nacional, o que poderia apontar para a possibilidade de maior exposição da população a defensivos agrícolas (Schuller-Faccini et al.,2002).

Malta e Duarte, (2007) comentam que no Brasil, deve-se considerar as muitas particularidades, especialmente no que se refere à diversidade de desenvolvimento econômico e social nas diferentes regiões. Além disso, há que se tomar em conta a interação desses diferentes níveis de desenvolvimento com a capacidade e potencial de intervenção do sistema de saúde na determinação da mortalidade evitável nas diferentes regiões do país. Mesmo que constatado importante declínio, nas últimas décadas, de grande número de doenças infecciosas, com redução dramática da mortalidade por diarreias, identificado os avanços na cobertura da imunoprevenção e a superação de doenças como sarampo e a circunscrição da malária a regiões endêmicas da Amazônia Legal, ainda persistem áreas com taxas elevadas de mortalidade infantil, especialmente a perinatal. Mesmo em relação à mortalidade perinatal, no Brasil predominam as asfixias em função da dificuldade no acesso oportuno ao atendimento médico (pré-natal e atendimento hospitalar - terciário), enquanto que nos países desenvolvidos predominam as malformações. Além disso, em áreas das regiões Norte e Nordeste do Brasil, a mortalidade pós neonatal ainda se constitui em importante problema a ser enfrentado.

No Brasil, todas as anomalias congênitas reconhecidas estão registradas no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, que coleta informações sobre todos

os nascidos vivos em todo o país e estima-se ter uma cobertura > 95%. De acordo com dados do SINASC, em 2000, a frequência de nascimentos de crianças com microcefalia no Brasil foi de 5,5 casos / 100.000 nascimentos, e em 2010 teria se mantido em 5,7 casos / 100.000 nascimentos. Durante a epidemia de microcefalias registrada no Brasil em 2015 e 2016, esta taxa teria atingido 99,7 / 100.000 nascimentos, o que corresponde a um aumento de 20 vezes (Brasil, 2016).

A incidência real de nascimentos com microcefalias no Brasil tem sido objeto de discussão (Araújo et al., 2016). Neste sentido, há evidências de sub-registro até o primeiro semestre de 2015, seguido de maiores índices de suspeição e alerta durante a epidemia de Zika, que pode ter resultado em aumento da detecção (Butler, 2016). Desta forma, a inconsistência dos dados epidemiológicos sobre a ocorrência de microcefalias na era pré-Zika torna difícil o estabelecimento de parâmetros pré-epidêmicos e diagramas de controle.

A inconsistência dos dados pré-epidêmicos pode ser exemplificada pelo estudo de Araújo et al. (2016). Os autores recuperaram os dados de perímetro encefálico de 16.208 crianças nascidas entre 2012 e 2015. Uma frequência de ocorrência de microcefalia muito maior do que a esperada foi observada, variando de 2% a 8% dos nascimentos, de acordo com o critério utilizado, tendo sido observada sazonalidade na distribuição temporal dos casos.

As anomalias congênitas, incluindo a microcefalia, têm uma etiologia complexa e multifatorial e podem ser causadas por infecções durante a gestação, bem como distúrbios cromossômicos, exposições a toxinas ambientais e doenças metabólicas. A relação temporal entre os surtos da doença causada pelo ZIKV confirmados laboratorialmente e o aumento da prevalência de microcefalia relatada no Brasil sugerem uma relação entre estes dois eventos epidemiológicos. A ocorrência relatada dos casos de microcefalia de 2015 a 2016, especialmente no estado de Pernambuco, destaca a relação temporal entre a transmissão do ZIKV e o aumento abrupto da prevalência de microcefalias (Oliveira et al., 2016).

Crianças que nascem com malformações do sistema nervoso central, incluindo microcefalia, frequentemente apresentam baixo peso ao nascer, calcificações cerebrais, lisencefalia, agiria e hipoplasia cerebelar. Os danos neurológicos podem ser graves, prejudicando a alimentação predispondo a criança a complicações como

convulsões, atraso no desenvolvimento psicomotor, paralisia cerebral, tetraplegia e infecções respiratórias (Lee et al.,2001).

Estas complicações podem causar o óbito no primeiro ano de vida. Consideramos, neste sentido, que os óbitos associados às microcefalias e às demais malformações do sistema nervoso central sejam eventos menos sensíveis ao sub-registro e às variações de diferentes critérios diagnósticos. Os óbitos podem representar um pico de iceberg, refletindo, de alguma forma, a verdadeira incidência das microcefalias e outras malformações do sistema nervoso central.

Os dados de mortalidade por microcefalia apresentados no presente estudo foram obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade do DATASUS, Ministério da Saúde. Com o objetivo de comparação, os boletins do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias que cobrem o período compreendido entre a 45^a semana epidemiológica de 2015 e a 52^a semana epidemiológica de 2016 informam que, do total de 10.867 casos de microcefalia notificados, 582 (5,3%) evoluíram para óbito fetal ou neonatal (Brasil, 2016).

Dos 582 óbitos notificados durante a epidemia registrada de 2015 a 2016, 254 (43,6%) permanecem em investigação, 200 (34,4%) foram confirmados, 5 (0,9%) foram classificados como prováveis e 123 (21,1%) foram descartados. Estes dados apontam para uma taxa de letalidade de 200 óbitos / 2366 casos confirmados (8,45%) no contexto da epidemia (Brasil, 2016). Mesmo considerando que, entre estes óbitos, há mortes fetais, e que o período coberto pelos boletins citados é ligeiramente superior a um ano, o número de 200 mortes é bem superior à média de 63,3 óbitos anuais em nível nacional identificada no presente trabalho, dimensionando a epidemia registrada a partir de 2015.

Deve-se ressaltar que dos 200 óbitos confirmados no contexto da epidemia pós-Zika, 136 (68%) ocorreram na região nordeste, 23 (11,5%) foram relatados no sudeste, 24 (12%) no norte, 15 (7,5%) no centro-oeste e 2 (1%) na região sul (Brasil, 2016). Esta distribuição, mesmo de números absolutos, demonstra uma grande heterogeneidade espacial dos óbitos por microcefalia no contexto da epidemia registrada de 2015 a 2016, ilustrando como esta afetou, de forma bem mais intensa, a região nordeste. Considerando o total de casos, e não apenas os óbitos, a epidemia atingiu 31,5% dos municípios do nordeste. Nas regiões sudeste, norte, centro-oeste e sul a proporção de municípios afetados foi de 4,4%, 8,9%, 11,1% e 1,6%, ilustrando

também a heterogeneidade espacial da epidemia no território nacional. Ainda com relação ao total de 2.366 casos confirmados entre a 45^a semana epidemiológica de 2015 e a 52^a semana epidemiológica de 2016, 1.804 (76,2%) ocorreram no nordeste, 298 (12,6%) no sudeste, 92 (3,9%) no norte, 145 (6,1%) no centro-oeste e 27 (1,1%) no sul (Brasil, 2016).

Contrastando com a forte concentração de casos na região nordeste no período epidêmico, revelada nos boletins do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias, os dados do presente estudo apontam para uma baixa heterogeneidade regional nas taxas de mortalidade infantil específicas por malformações do sistema nervoso central no período anterior à epidemia de microcefalias associadas ao ZIKV. Alguma heterogeneidade regional foi observada com relação às taxas de mortalidade por microcefalia, no período pré-epidêmico.

Com relação à distribuição espacial dos óbitos específicos por microcefalias, também não foram observadas diferenças regionais significativas, sendo as médias anuais semelhantes entre as regiões, tendendo a serem inferiores na região sul. Todas as regiões possuem estados pertencentes ao quartil superior da distribuição das taxas anuais médias de mortalidade específica por microcefalias entre 2000 e 2014, incluindo o nordeste (Piauí e Bahia), o sudeste (Espírito Santo), o Norte (Amazonas e Rondônia), o centro-oeste (Mato Grosso do Sul) e sul (Paraná). Observou-se que alguns estados da região nordeste situaram-se nos quartis inferiores das taxas anuais médias de mortalidade infantil específica por microcefalias entre 2000 e 2014, como Ceará, Pernambuco, Paraíba, Sergipe e Alagoas. Estes resultados contrastam fortemente com a distribuição geográfica dos óbitos por microcefalia observados na epidemia registrada entre 2015 e 2016, que teve no nordeste seu epicentro como observado no estudo de Costa et al. (2016).

Passando à discussão da distribuição temporal dos óbitos por malformações do sistema nervoso central e microcefalia, não se verificou, entre 2000 e 2014, períodos com incremento significativo no número de casos ou nas taxas de mortalidade específicas. As taxas oscilam ao longo do período, mas sem que possam ser identificados períodos epidêmicos.

Siedesberger Neto et al. (2012) analisaram séries temporais de mortalidade infantil por malformações congênitas no Brasil entre 1996 e 2008. Os autores demonstraram que houve uma tendência de aumento na mortalidade por

malformações congênitas no período estudado, ponderando que os dados estão de acordo com a tendência atual, global, de redução na taxa de mortalidade infantil, com o aumento proporcional das mortes infantis por malformações congênitas.

Barcellos et al. (2016), estudaram séries temporais de hospitalizações por doenças neurológicas específicas, incluindo malformações congênitas do sistema nervoso central, não identificando oscilações significativas na última década, mas demonstrando que o número de casos passou a ser acima do esperado a partir de 2015.

Em síntese, a linha de base dos óbitos por microcefalia e outras malformações do sistema nervoso central gerada a partir dos dados de 2000 a 2014 sugerem um aumento importante na mortalidade infantil específica por estes agravos a partir de 2015, com base nos dados da epidemia divulgados pelo Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. A partir de uma situação pré-epidêmica de relativa homogeneidade espacial no território nacional entre 2000 e 2014, surge após 2015 uma distribuição geográfica distinta daquela observada no período anterior à introdução do ZIKV no Brasil com a concentração dos casos na região nordeste do país.

Por fim vale salientar que as mortes decorrentes de malformações congênitas são consideradas de difícil redução, pois, em sua maioria, são de etiologia desconhecida. Entretanto, ações desenvolvidas no planejamento familiar e no pré-natal, como a suplementação vitamínica e com ácido fólico e o controle do diabetes materno podem colaborar na sua prevenção (Amorim et al., 2006). Além disso, em caso de detecção de malformação congênita durante o pré-natal, o encaminhamento da gestante para acompanhamento em serviços especializados e a programação do parto e do atendimento ao recém-nascido podem reduzir mortes infantis por essa causa.

7 CONCLUSÕES

- As malformações do sistema nervoso central foram uma causa relativamente frequente de mortalidade infantil no Brasil, no período anterior à epidemia de Zika, compreendido entre 2000 e 2014
- Entre as mortes associadas às malformações do sistema nervoso central, as mortes por microcefalias correspondem a uma pequena parte do total, sendo eventos raros
- Do ponto de vista temporal, não houve oscilações importantes nas taxas anuais de mortalidade por microcefalia e malformações do sistema nervoso central no período entre 2000 e 2014
- Com relação à distribuição espacial dos óbitos por malformações do sistema nervoso central entre 2000 e 2014, embora os mesmos sejam mais frequentes em estados situados ao leste e pertencentes à Amazônia Legal, não houve diferença estatisticamente significativa entre as regiões brasileiras, o que aponta para relativa homogeneidade geográfica
- A distribuição espacial dos óbitos por microcefalias demonstra que há estados com maior frequência de mortalidade específica por este agravo em todas as regiões brasileiras, apontando também para relativa homogeneidade espacial entre as grandes regiões brasileiras
- Os óbitos registrados pelo Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias no contexto da epidemia de 2015 e 2016 excedem a média anual registrada no Brasil entre 2000 e 2014
- Os óbitos registrados pelo Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias têm uma distribuição geográfica distinta daquela observada entre 2000 e 2014, estando os casos mais concentrados na região nordeste, apontando para uma mudança no padrão após a epidemia de microcefalias

8 PERSPECTIVAS

Estudar e investigar a concentração da maioria dos casos de microcefalias no nordeste brasileiro, visto de casos de infecção pelo vírus Zika ocorreram em alta frequência também em outras regiões brasileiras, aparentemente não acompanhados de aumento no número de casos de microcefalia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amorim MMR, Vilela PC, Santos ARVD, Lima ALMV, Melo EFP, Bernardes HF, Menezes Filho PFB, Guimarães VB. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2006; 6(Supl. 1):s19-s25.
2. Andrade CF, Ferreira HPC, Fischer GB. Malformações pulmonares congênitas. *J Bras Pneumol* 2011;37:259-271.
3. Avelleira JCACR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2):111–26.
4. Araújo JSSD, Regis CT, Gomes RGS, Tavares TR, Santos CRD, Assunção PM, et al. Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016 Apr;94(11):835–40.
5. Aragao MDFV, Linden VVD, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PSD, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *Bmj*. 2016;;i1901.
6. Atrash HK. Childhood mortality: still a global priority. *Journal of Human Growth and Development*. 2013;23(3): 257-260.
7. Barcellos C, Xavier D, Pavão A, Boccolini C, Pina M, Pedroso M, et al. Increased Hospitalizations for Neuropathies as Indicators of Zika Virus Infection, according to Health Information System Data, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(11):1894-1899.
8. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*. 2014Mar;19(13):20751.
9. Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. *Nature*. 2016;530(7588):13–4.
10. Brasil. MS/SINASC: Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (disponível em:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=htt p://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nv>

11. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.
12. Brasil. Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde. Manual de procedimentos do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde; 2001.
13. Brasil. Portal Saúde [Internet]. Portal Saúde. Ministério da saúde; 2015 [cited 2016 Dec8]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21071-brasil-recebe-certificado-de-eliminacao-da-rubeola-em-territorio-nacional>.
14. Brasil. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. INFORME EPIDEMIOLÓGICO Nº 57 – SEMANA EPIDEMIOLÓGICA (SE) 52/2016 (25 A 31/12/2016) MONITORAMENTO DOS CASOS DE MICROCEFALIA NO BRASIL. [cited 2017 Jan20] Disponível em: http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016-09jan2017.pdf
15. Brasil. Ministerio da Saude. Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia). Disponível em: <http://resp.saude.gov.br> (accessado April 25, 2016).
16. Castilla EE, Orioli I. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. Community Genet 2004;7:76-94.
17. Cardoso CW, Paploski IA, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MM, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. Emerging Infectious Diseases. 2015;21(12):2274–6.
18. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, Filippis ID, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(6):653–60.

19. Costa FAS, Quadrado AVM, Brandão AP, Leme BAP, Carneiro BV, Castanho DLM, et al. Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura. *Rev Med Saude Brasilia*. 2013;2(1):46-57
20. Costa F, Sarno M, Khouri R, de Paula Freitas B, Siqueira I, Ribeiro GS, Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the frontlines. *Ann Intern Med*. 2016;164:689–91.
21. Chuarts C. Toxoplasmose congênita: um problema. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de Santa Catarina;2012.
22. Cragan JD, Mai CT, Petersen EE, et al. Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection — Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:219–222.
23. Dick G, Kitchen S, Haddow A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952;46(5):509–20.
24. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine*. 2009Nov;360(24):2536–43.
25. Eclamc. Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil [Internet]. Buenos Aires: Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas; 2015 [citado 2016 Jul 16]. Disponível em: <http://www.eclamc.org/descargas/1. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil.docx>.
26. Fonseca BAL. Clínica e tratamento das infecções pelos vírus herpes simplex tipo 1 e 2. *Ribeirão Preto: Medicina*. 1999; 32:147-153.
27. Geremias, A. L. Avaliação das Declarações de Nascido Vivo como fonte de informação sobre defeitos congênitos. 2008. [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.
28. Herrera, J.N.; Cifuentes, L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Med Chile, Santiago*, v.139, p. 72-78, 2011.

29. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(3):1031-4.
30. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*. 2009;15(9):1347-50.
31. Horovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1055-64.
32. Ishitani LH, França E. Uso das causas múltiplas de morte em Saúde Pública. *Informe Epidemiológico do SUS* 2001;10:163-175.
33. Iosifidis S, Mallet H-P, Goffart IL, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014;44(7):302-7.
34. Junqueira JJM, Sancho TM, Santos VA. Citomegalovírus: Revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. *NewsLab* 2008; 86:88-104.
35. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(3):212-6.
36. Kofman-Alfaro S, Penchaszadeh VB. Community Genetic Services in Latin America and Regional Network of Medical Genetics. *Public Health Genomics*. 2004Dec;7(2-3):157-9.
37. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Archives of Virology*. 2007Mar;152(4):687-96.
38. Laurenti R, Mello-Jorge MHP. O atestado de óbito. 5ª Ed. São Paulo: Centro Brasileiro de Classificação de Doenças; 2006. (Série Divulgação, 1).
39. Lanzieri TM, Pinto D, Prevots DR. Impacto da vacinação contra rubéola na ocorrência da síndrome da rubéola congênita. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(5).
40. Leao, L.L.; Aguiar, M.J.B. A Criança com Anomalias Congênitas. In: LOPEZ, F.A.; CAMPOS JR, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2. ed. Barueri, SP: Ed. Manole, 2010

41. Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mitten-dorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970 a 1997. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(4):620–7.
42. Malta DC, Duarte EC. Causas de mortes evitáveis por ações efetivas dos serviços de saúde: uma revisão da literatura. *Ciência e Saúde Coletiva* 2007; (12)3:765-776.
43. Malta, D.C.; Duarte ,E.C.; Escalante ,J.J. C.; Almeida, M.F.A.; Sardinha, L. V.; Macário, E.M.; Monteiro, R.A.M.; Morães Neto, O.L.M. Brasil, 1997 a 2006: contribuições para a avaliação de desempenho do Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.26, n.3, p.481-491, 2010.
44. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field : Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016 Oct;65(06):1–2.
45. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct;374(10):951–8.
46. Mitsuka-Breganó R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT. *Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: manual de vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas*. Londrina: EDUEL; 2010.
47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2016 fev 3]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf>
48. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia: plano nacional de enfrentamento à microcefalia [Internet]. Brasília: Ministério

da Saúde; 2016[citado 2016 fev 29]. Disponível em:
<http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmb3/20066922000062091226.pdf>

49. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2016 fev 3]. Disponível em:
<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/protocolo-sas-2.pdf>
50. Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico- Sífilis, 2015. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Disponível em:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58033/_p_boletim_sifilis_2015_final_pdf_p__15727.pdf
51. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde/Conselho Federal de Medicina/Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. Declaração de óbito: documento necessário e importante. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
52. Moroni RM, Tristão EG, Urbanetz AA. Infecção por vírus herpes simples na gestação: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e profiláticos. *Feminina-Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia*. 2011;:345–50.
53. Nazer H Julio, Cifuentes O Lucia. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Revista médica de Chile*. 2011;139(1):72–8.
54. Noronha, L. et al. Malformações do Sistema Nervoso Central: análise de 157 necrópsias pediátricas. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, São Paulo, v. 58, n. 3B, Sept. 2000.
55. Oliveira WKD, Cortez-Escalante J, Wanessa Tenório Gonçalves Holanda De Oliveira, Carmo GMID, Henriques CMP, Coelho GE, 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 Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016Nov;65(9):242–7.

56. Oliveira CSD, Vasconcelos PFDC. Microcephaly and Zika virus. *Jornal de Pediatria*. 2016;92(2):103–5.
57. OMS. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus - Interim Guidance - 4 March 2016 [Internet]. Geneva; 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16_3_eng.pdf?ua=1
58. Paulucci RS, Nascimento LFC. Mortalidade neonatal em Taubaté: um estudo caso-controle. *Rev Paul Pediatr* 2007; 25:358-63.
59. Paho. Pan American Health Organization. Epidemiological alert: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. Washington, DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman%26task=doc_download%26Itemid=%26gid=32405%26lang=en
60. Palhares DB, Xavier PCN. Citomegalovirose neonatal [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2011 [citado 2016 abr 25]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/Citomegalovirose_neonatal.pdf
61. Pinhata MMM, Yamamoto AY. Infecções Congênitas e Perinatais. *Jornal de Pediatria*, 1999; 75(s1): 15-30.
62. Purdue (2014) Purdue university - Teratogens. [citado 2016 abr 25]. Disponível em: <https://www.purdue.edu/ehps/rem/ih/terat.htm>
63. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(20):1981–7.
64. Ribeiro AM, Guimarães MJ, Lima MC, Sarinho SW, Coutinho SB. Fatores de risco para mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. *Rev Saúde Publica*. 2009;43(2):246-55.
65. Romanelli RMDC, Carellos EVM, Campos FA, Pinto ASDP, Marques BA, Anchieta LM, et al. The approach to neonatal congenital infections -

- toxoplasmosis and syphilis. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2014;24(2).
66. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, Rosário MSD, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(2).
67. Sanches KRB, Camargo Jr KR, Coeli CM, Cascão AM. Sistemas de informação em saúde. In: Medronho RA, editor. *Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p.337-59.
68. Salazar PMCADD, Suy A, Sánchez-Montalvá A, Rodó C, Salvador F, Molina I. Zika fever. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016;34(4):247–52.
69. Secretaria Estadual de Saúde do Piauí. Comitê de Operações de Emergências em Saúde Pública do Piauí – Microcefalia. *NOTA TÉCNICA - SESAPI / DUVAS no03/ 2015*. [citado 2015 abr 25]. <http://www.saude.pi.gov.br/noticias/2015-12-01/6848/comite-de-operacoes-emergenciais-divulga-nota-tecnica-sobre-microcefalia.html>.
70. Secretaria de Estado da Saúde SES-SP. Serviço de Vigilância Epidemiológica; Coordenação do Programa Estadual DST/Aids-SP; Coordenadoria de Controle de Doenças CCD. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2008, vol.42, n.4, pp.768-772. ISSN 1518-8787.
71. Silva AAMD, Ganz JSS, Sousa PDS, Doriqui MJR, Ribeiro MRC, Maria Dos Remédios Freitas Carvalho Branco, et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(11):1953–6.
72. Schuller-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, Peres RM. Avaliação de teratógenos na população brasileira. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002;7(1):65-71.
73. Schuller-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016;65(3):59–62.

74. Siedesberger Neto P, Zhang L, Nicoletti D, München Barth F. Mortalidade infantil por malformações congênitas no Brasil, 1996–2008. *Revista da AMRIGS*. 2012;56(2):129–132.
75. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587–90.
76. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet*. 2016;387(10015):228.
77. Yamamoto AY, Figueiredo LT, MussiPinhata MM. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovírus. *J Pediatr*. 1999;75:23-8.
78. World Health Organization WHO. statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Cited 2016 October 16]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
79. World Health Organization WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision. Version 2016: World Health Organization; 2016. [Cited 2016 October 16]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
80. Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): A Review of Clinical, Molecular, and Evolutionary Findings. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76(5):717–28.
81. Zanluca C, Melo VCAD, Mosimann ALP, Santos GIVD, Santos CNDD, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569–72.

ANEXOS

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DESCRITIVA DA DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS MORTES INFANTIS ASSOCIADAS A MICROCEFALIA E OUTRAS MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO ANTES DA EPIDEMIA DE ZIKA

Pesquisador: Liline Maria Soares Martins

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62253616.8.0000.5209

Instituição Proponente: Universidade Estadual do Piauí - UESPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.835.338

Apresentação do Projeto:

Será realizado um estudo retrospectivo com base em dados secundários consultando informações obtidos no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde. Serão utilizados também dados referentes ao número de nascidos vivos no período de 2000 a 2014 obtidos no SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos do DATASUS. Serão analisados os dados de mortalidade nos certificados de óbitos utilizando o capítulo 17 da CID 10 para óbitos que tiveram como causa básica e com causas subjacentes presentes nas linhas a,b,c,d dos certificados de óbito, as malformações congênitas (CID Q00 a Q99) e óbitos que tiveram como causa básica a malformação do sistema nervoso central (CID 10 Q00 a Q 07). A distribuição dos óbitos por faixas etárias será dada como sendo: i) morte neonatal precoce (0-6 dias), ii) foram de morte neonatal tardia (7-27 dias), iii) mortes não neonatais (28 dias a 11 meses). Serão estimadas as taxas de incidência como sendo o número de óbitos por microcefalia (CID-10 Q02) em cada ano, em cada estado, estudado multiplicado por mil, dividido pelo número de nascidos vivos de cada ano, por estado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Olavo Bilac, 2335
Bairro: Centro/Sul **CEP:** 64.001-280
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3221-6658 **Fax:** (86)3221-4749 **E-mail:** comitedeeticauespi@hotmail.com