

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE COLETIVA**

NARA BARBOSA ARAÚJO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS CASOS NOTIFICADOS
PARA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA EM PERNAMBUCO**

**Recife
2018**

NARA BARBOSA ARAÚJO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS CASOS NOTIFICADOS
PARA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA EM PERNAMBUCO**

Monografia apresentada ao curso de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Coletiva do Instituto Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do título de especialista em saúde coletiva.

Orientadora: Dra. Marli Tenório Cordeiro

Recife

2018

Catálogo na fonte: Biblioteca do Instituto Aggeu Magalhães

A663p Araújo, Nara Barbosa.
Perfil epidemiológico e laboratorial dos casos notificados para Síndrome Congênita do Zika em Pernambuco / Nara Barbosa Araújo. — Recife: [s. n.], 2018.
37 p.: il.

Monografia (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva) - Departamento de Saúde Coletiva, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Marli Tenório Cordeiro.

1. Infecção pelo Zika vírus – epidemiologia. 2. Infecção pelo Zika vírus – diagnóstico. 3. Microcefalia. I. Cordeiro, Marli Tenório. II. Título.

CDU 616.92

NARA BARBOSA ARAÚJO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS CASOS NOTIFICADOS
PARA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA EM PERNAMBUCO**

Monografia apresentada ao curso de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Coletiva do Instituto Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do título de especialista em saúde coletiva.

Aprovado em: 02/05/2018

BANCA EXAMINADORA

Dra. Marli Tenório Cordeiro
LACEN – SES-PE / IAM – FIOCRUZ-PE

Dra. Louisiana Regadas de Macedo Quinino
IAM – FIOCRUZ-PE

ARAÚJO, Nara Barbosa. **Perfil epidemiológico e laboratorial dos casos notificados para Síndrome Congênita do Zika em Pernambuco.** 2018. Monografia (Residência em Saúde Coletiva) – Departamento de Saúde Coletiva, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2018.

RESUMO

A partir do último trimestre de 2015 até a primeira semana de 2016, verificou-se um aumento súbito dos casos de microcefalia em Pernambuco, sendo posteriormente observado também em outros estados do Brasil. Em fevereiro de 2016 foi confirmada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a relação entre a infecção pelo ZIKV durante a gravidez e a ocorrência de microcefalia, classificando esse evento como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Atualmente é reconhecido que apenas a microcefalia é insuficiente para identificar as sequelas decorrentes da infecção pelo ZIKV, levando à caracterização da “Síndrome Congênita Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika” (SCZ). Este trabalho teve como objetivo traçar o perfil epidemiológico e laboratorial dos casos notificados para SCZ em Pernambuco, descrevendo co-infecção com outras arboviroses e TORCH e relacionando os resultados laboratoriais com as alterações nos exames de neuroimagem. Até o final 2017, foram notificados 2441 casos suspeitos de SCZ, sendo observada uma predominância do sexo feminino (61,61%). Em relação ao perímetro cefálico, 1144 (46,86%) tinham microcefalia (PC abaixo de -2 DP), no entanto, apenas 438 haviam sido confirmados para SCZ. Quanto aos resultados laboratoriais, o IgM para Zika foi reagente em 166/305 amostras, enquanto que a detecção do ZIKV por RT-PCR foi positiva em apenas 10/370 amostras. Dos 154 casos com resultado alterado sugestivo de SCZ nos exames de imagem, 143 (92,86%) também apresentaram resultado sorológico reagente para Zika IgM ($p < 0,05$). Das 236 amostras que foram testadas para detecção de anticorpos IgM contra ZIKV e DENV simultaneamente, 6 (2,54%) foram reagentes para ambos os vírus. Entre as TORCH o citomegalovírus apresentou maior número de positivos. Os resultados aqui apresentados podem contribuir na compreensão, diagnóstico e intervenção desse importante evento de saúde pública de repercussão internacional.

Palavras-Chave: Infecção pelo Zika vírus – epidemiologia. Infecção pelo Zika vírus – diagnóstico. Microcefalia.

ARAÚJO, Nara Barbosa. **Epidemiological and laboratory profile of reported cases for Congenital Zika Syndrome in Pernambuco.** 2018. Monografia (Residência em Saúde Coletiva) – Departamento de Saúde Coletiva, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2018.

ABSTRACT

From the last quarter of 2015 until the first week of 2016, there was a sudden increase in cases of microcephaly in Pernambuco that was later observed in other Brazilian states. In February 2016 the World Health Organization (WHO) confirmed the relationship between ZIKV infection during pregnancy and the occurrence of microcephaly, classifying this event as a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Currently it is recognized that only microcephaly is insufficient to identify the sequelae resulting from ZIKV infection, leading to the characterization of "Congenital Zika Syndrome" (CZS). The objective of this study was to outline the epidemiological and laboratory profile of the cases reported for CZS in Pernambuco, describing co-infection with other arboviruses and TORCH, and correlating laboratory results with alterations in neuroimaging tests. By the end of 2017, 2441 suspected CZS cases were reported, with a predominance of females (61.61%). Regarding the cephalic perimeter, 1144 (46.86%) had microcephaly (PC below -2 SD), however, only 438 had been confirmed for SCZ. Regarding the laboratory results, IgM for Zika was reagent in 166/305 samples, whereas the detection of ZIKV by RT-PCR was positive in only 10/370 samples. Of the 154 cases with altered results suggestive of SCZ in the imaging studies, 143 (92.86%) also presented reactive serological results for Zika IgM ($p < 0.05$). Of the 236 samples that were tested for IgM antibodies against ZIKV and DENV simultaneously, 6 (2.54%) were reagents for both viruses. Among the TORCH, the cytomegalovirus had a higher number of positives. The results presented here may contribute to the understanding, diagnosis and intervention of this important public health event of international repercussion.

Keywords: Microcephaly. Zika Virus Infection – epidemiology. Zika Virus Infection – diagnosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo geral	12
3.2 Objetivos específicos	12
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	13
4.1 Tipo de Estudo	13
4.2 População, Território e Período do Estudo	13
4.3 Critérios de Inclusão	13
4.4 Critérios de Exclusão	13
4.5 Fonte de Dados	14
4.6 Variáveis de Análise	14
4.7 Métodos de Análise de Dados	14
4.8 Considerações Éticas	14
5 RESULTADOS	16
5.1 Perfil Epidemiológico dos casos notificados para SCZ em PE	16
5.2 Perfil Laboratorial dos casos suspeitos para SCZ em PE	19
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30
ANEXO A - Parecer do CEP do IAM/Fiocruz-PE	34
ANEXO B – Carta de Anuência da SES/PE	37

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses representam um grande problema de saúde pública no Brasil. Definem-se como arboviroses as doenças virais transmitidas por artrópodes, principalmente pelos mosquitos hematófagos. Entre os mosquitos que atuam como vetores para os arbovírus, os que representam maior ameaça para a saúde pública, são os dos gêneros *Culex* e *Aedes* (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2017; WEAVER; REISEN, 2010).

O vírus zika (ZIKV) pertence à família *Flaviviridae*. A esta família também pertencem os vírus febre amarela e dengue (ENFISSI et al., 2016). A infecção pelo ZIKV é a mais recente doença viral transmitida por artrópodes, principalmente pela picada do *Aedes aegypti* (YADAV; RAWAL; BAXI, 2016).

Durante algumas décadas esta doença foi considerada uma infecção benigna e autolimitada, sendo responsável por casos esporádicos e restritos à África e Ásia. Em 2007 ocorreu a primeira epidemia associada ao ZIKV, na ilha Yap (Micronésia), a qual foi inicialmente associada à dengue. Esta foi a primeira evidência de infecção por ZIKV fora da África e da Ásia e a primeira epidemia de grandes proporções causada por este vírus (DUFFY et al., 2009).

No período compreendido entre outubro de 2013 e abril de 2014 ocorreu um segundo surto, desta vez nas ilhas da Polinésia Francesa, o qual atingiu uma escala sem precedentes, tendo sido estimado mais de 30.000 casos suspeitos de infecção (11,5% da população) (MUSSO; NILLES; CAO-LORMEAU, 2014).

No primeiro semestre de 2015 foram documentados os primeiros casos de transmissão autóctone do ZIKV no Brasil. Entre 2015 e 2016 foram registrados no Brasil aproximadamente 1.500.000 casos, sendo as regiões Norte e Nordeste as mais comprometidas pela epidemia, principalmente os estados de Pernambuco, Bahia e Paraíba (ATIF et al., 2016).

Acredita-se que a introdução do ZIKV no Brasil tenha ocorrido em 2014 durante o campeonato do mundo de canoagem, sediado no Brasil e que contou com a participação de seleções de diversas ilhas do Pacífico afetadas à época por surtos de ZIKV (MUSSO, 2015).

Desde o final de 2014 já vinham sendo descritos casos de doença exantemática aguda no Nordeste. A então “virose desconhecida” foi naquele momento notificada como “Doença Exantemática a Esclarecer”. Posteriormente, surgiu uma nova orientação para que esta doença fosse notificada como dengue, levando a uma subnotificação da doença que mais adiante viria a ser identificada como Zika (HEUKELBACH et al., 2016).

A infecção pelo ZIKV é assintomática em cerca de 80% dos casos. Os sintomas, quando ocorrem, são autolimitados e a infecção tem um curso geralmente benigno. A sintomatologia é semelhante à infecção por outros arbovírus como dengue e chikungunya, que por compartilharem os mesmos vetores, também circulam nas mesmas regiões dificultando o diagnóstico diferencial (DUFFY et al., 2009).

Em outubro de 2015, verificou-se um aumento súbito dos casos de microcefalia em recém-nascidos no estado de Pernambuco. A Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) foi comunicada da ocorrência de 29 casos de microcefalia em crianças nascidas desde agosto do mesmo ano e a partir do último trimestre de 2015 até à primeira semana de 2016, verificou-se a incidência crescente de nascidos-vivos com microcefalia também em outros estados. (PERNAMBUCO, 2017; VARGAS et al., 2016). No Brasil, a média histórica de microcefalia é de dois casos por 10.000 nascidos vivos. Porém, no ano de 2015, observou-se um coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer de 54,6 casos por 100 mil nascidos vivos (BUTLER, 2016; MARINHO et al., 2016; ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2016).

Estas observações epidemiológicas sugeriram a relação entre a infecção por ZIKV durante a gravidez e a ocorrência de microcefalia no feto/recém-nascido. Em fevereiro de 2016, essa relação foi confirmada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que classificou esse evento como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016). Finalmente, um estudo do tipo caso-controle reforçou a evidência epidemiológica e permitiu estabelecer uma relação de causalidade (ARAÚJO et al., 2016).

A infecção intrauterina pelo ZIKV é mais grave quando ocorre no primeiro e segundo trimestres de gestação, principalmente no primeiro trimestre e as sequelas podem variar desde morte fetal até várias anormalidades congênitas, sendo a microcefalia a de maior impacto (MLAKAR et al., 2016).

A microcefalia não se caracteriza como uma doença por si só, mas consiste em um achado clínico decorrente de um distúrbio do crescimento cerebral no qual o perímetro cefálico (PC) é menor quando comparado com o tamanho normal esperado para a mesma idade, sexo e raça, podendo ser utilizado como ponto de corte PC menor ou igual a 2 ou 3 desvios-padrão abaixo da média (NIEMEYER et al., 2017; YOUNGER, 2016). Até o surgimento da infecção pelo vírus zika, as causas mais comuns de microcefalia eram as genéticas e aquelas decorrentes de exposições a fatores de risco, como por exemplo: infecções por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples (TORCH), desnutrição grave

(falta de nutrientes ou alimentação insuficiente) e exposição a substâncias nocivas (álcool, determinados medicamentos ou substâncias tóxicas). Os pacientes com microcefalia cursam com importante comprometimento neurológico que pode se apresentar em diferentes graus (RASMUSSEN et al., 2016).

Atualmente é reconhecido que apenas a microcefalia não é suficiente para identificar as sequelas decorrentes da infecção pelo ZIKV em recém-nascidos e crianças, fato que levou à caracterização da “Síndrome Congênita Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika” (SCZ). Essa denominação engloba crianças expostas à infecção pelo vírus durante a gestação que apresentem achados clínicos e de imagem no sistema nervoso central (SNC) compatíveis com a infecção viral, independentemente do sinal de microcefalia (FRANÇA et al., 2016).

Os principais achados descritos até o momento na SCZ envolvem predominantemente o SNC, com a presença de microcefalia, calcificações cerebrais, anormalidades estruturais, lesões oculares características e graus variados de alterações funcionais, como hiperexcitabilidade e hipertonia. A depender do período de exposição *in utero* dos conceptos ao ZIKV o espectro de alterações neurossensoriais e positividade de reações virológicas e sorológicas pode variar (FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016).

O diagnóstico de zika faz-se por meio de testes sorológicos e pela detecção do genoma do vírus por técnicas de biologia molecular. O grande desafio nos testes sorológicos consiste na possibilidade de reações cruzadas com outros vírus da mesma família, como os vírus causadores da dengue e da febre amarela. Já no caso do teste molecular, consiste na breve janela de detecção do vírus após o aparecimento dos sintomas, tendo como agravante o fato de a maior parte dos casos ser assintomática, tornando difícil estabelecer o tempo da infecção (RABE et al., 2016).

O diagnóstico sorológico pode ser estabelecido através da identificação de anticorpos da classe IgM específicos para o ZIKV por um teste de ELISA (do inglês “*Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*”), detectáveis 4 a 5 dias após o início dos sintomas, podendo permanecer presentes por 2 a 3 meses, semelhante a outros flavivírus. No entanto, devido à possibilidade de reações cruzadas, todo resultado de IgM reagente ou inconclusivo para o ZIKV deve ser confirmado pelo teste de neutralização por redução de placas – PRNT (do inglês, *Plaque Reduction Neutralisation Test*) (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2016).

A interpretação dos testes sorológicos pode ser complexa em indivíduos que residem ou que tenham permanecido em regiões onde co-circulam outros vírus, situação muito

frequente dada a epidemiologia comum destas infecções (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2016).

No caso de indivíduos com história prévia de infecção ou imunização por outros flavivírus deve ser considerada a possibilidade de ocorrência do fenômeno chamado de “pecado original antigênico”, que significa a produção de anticorpos específicos para o vírus responsável pela infecção/imunização prévia em detrimento de uma resposta dirigida ao vírus atual, podendo levar a resultados falsos negativos (ZAMMARCHI; SPINICCI; BARTOLONI, 2016).

O padrão-ouro para o diagnóstico do ZIKV é a técnica de biologia molecular designada RT-PCR (do inglês, *Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction*) que consiste na detecção e amplificação do RNA do vírus. A pesquisa do ZIKV no soro é positiva em média cerca de 3 dias após o início dos sintomas, sendo possível identificar o vírus no soro até um máximo de 11 dias (DUFFY, 2009). Dois estudos reportaram a detecção do ZIKV em sangue até 107 dias após o aparecimento dos sintomas na gestante e até 60 dias após o nascimento em recém-nascido infectado pelo vírus (OLIVEIRA et al., 2016; SUY et al., 2016).

É possível também detectar o RNA do ZIKV na urina mesmo quando este já não é detectável no sangue, com uma janela de detecção de 10 a 20 dias após o início dos sintomas, já tendo sido reportada a detecção do vírus até 39 dias após a exposição (BINGHAM et al., 2016; GOURINAT et al., 2015).

Em mulheres grávidas com suspeita de infecção pelo ZIKV, tanto a RT-PCR quanto a sorologia devem ser consideradas em qualquer tempo (VOUGA et al., 2016). No caso de recém-nascidos com a suspeita, a RT-PCR deve ser realizada tanto no soro quanto na urina em até 2 dias após o nascimento e o ELISA IgM deve ser realizado no soro nos primeiros meses (BAUD et al., 2017). Uma vez que o tempo de infecção é difícil de ser estabelecido, um resultado negativo na RT-PCR não exclui a infecção (RABE et al., 2016).

2 JUSTIFICATIVA

A infecção pelo ZIKV, durante décadas, foi considerada uma infecção benigna e autolimitada, sendo responsável por casos esporádicos restritos à África e a Ásia. No entanto, em 2015 essa doença foi responsável por um surto no Brasil que atingiu principalmente as regiões Norte e Nordeste. Apesar de na época ser considerada uma doença com sintomatologia branda e na maioria dos casos até assintomática, posteriormente a infecção por ZIKV durante a gravidez foi relacionada a um surto de ocorrência de microcefalia no feto/recém-nascido no final de 2015 sem precedentes até então, no qual houve um aumento de 20 vezes nos casos de microcefalia notificados no Brasil quando comparado com os anos prévios, tendo o estado de Pernambuco como epicentro dessa epidemia.

Por ser uma infecção relativamente pouco estudada até o momento da epidemia de microcefalia, pouco se conhecia sobre seu manejo e sua repercussão. Apesar de o número de estudos ter aumentado em grandes proporções após o surgimento desse importante evento de saúde pública, ainda existem muitas lacunas no entendimento dessa síndrome. Entre as áreas que ainda carecem de definições e traz discordâncias na literatura está o diagnóstico laboratorial da SCZ. A caracterização do perfil epidemiológico e laboratorial dos casos notificados possivelmente relacionados à SCZ pode contribuir na elucidação dessas lacunas uma vez que muito se tem a extrair de um quantitativo tão extenso de notificações e de exames laboratoriais realizados nas crianças suspeitas para SCZ no estado de Pernambuco.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o perfil epidemiológico e laboratorial dos casos notificados possivelmente relacionados à SCZ em Pernambuco.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever o perfil epidemiológico dos casos notificados para SCZ em Pernambuco;
- b) Descrever o perfil laboratorial dos casos notificados para SCZ em Pernambuco;
- c) Caracterizar a confirmação laboratorial para o para ZIKV;
- d) Descrever co-infecção com dengue, chikungunya e TORCH (toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus e herpes);
- e) Relacionar os resultados laboratoriais para o ZIKV com as alterações nos exames de neuroimagem dos casos notificados para SCZ.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo do tipo descritivo, de corte transversal com abordagem quantitativa.

4.2 População, Território e Período do Estudo

O objeto de estudo foram os casos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika notificados à SES/PE no período compreendido entre setembro de 2015 e dezembro de 2017 como casos suspeitos para SCZ, residentes no estado de Pernambuco.

4.3 Critérios de Inclusão

- a) Foram incluídos os casos notificados através do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) entre setembro de 2015 e dezembro de 2017 e que residem em Pernambuco.
- b) Foram considerados para análise apenas os resultados de exames laboratoriais disponíveis no banco de dados da SES/PE que tenham sido obtidos através do Gerenciador de Ambiente Laboratorial de Pernambuco (GAL-PE) e que possuam registro no mesmo.

4.4 Critérios de Exclusão

- a) Foram excluídos os casos nascidos antes de agosto de 2015.
- b) Foram excluídos os resultados de exames laboratoriais disponíveis no banco de dados da SES/PE que não tenham sido obtidos através do GAL-PE ou que não tenham registro do mesmo foram excluídos para aumentar a confiabilidade dos resultados apresentados.

4.5 Fonte de Dados

A pesquisa foi realizada utilizando como instrumento de base o banco de dados disponibilizado pela Área Técnica de Vigilância das Síndromes Congênitas e Neurológicas (VSCN), ligada à Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (SEVS) da SES/PE.

4.6 Variáveis de Análise

Como variáveis foram consideradas: classificação final; tipo de notificação; alteração congênita notificada; caracterização da presença de microcefalia; sexo; idade gestacional; idade das mães; relato de exantema; número de óbitos; tipos de óbito; distribuição dos casos notificados e confirmados por Gerência Regional de Saúde (GERES) e por município; resultado laboratorial para zika, dengue, chikungunya, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e parvovírus; e resultado nos exames de neuroimagem.

4.7 Métodos de Análise de Dados

Os dados foram analisados através da construção de tabelas e gráficos, em valores absolutos e percentuais utilizando o software Microsoft Excel 2010. O teste qui-quadrado foi calculado utilizando o software Microsoft Excel 2010 para avaliar associação entre os exames de neuroimagem e a sorologia IgM para Zika através da obtenção do p-valor. Foi considerado estatisticamente significativo valores de $p < 0,05$.

4.8 Considerações Éticas

O presente trabalho recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Aggeu Magalhães Nº 2.552.304 (ANEXO A) e foi desenvolvido obedecendo integralmente à conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 e complementares. A coleta de dados foi iniciada após a devida anuência pela SES/PE (ANEXO B).

Os benefícios indiretos da pesquisa estão relacionados à possível contribuição na elucidação das lacunas ainda existentes no entendimento de uma síndrome nova e tão complexa com a SCZ, especialmente no quesito relativo ao diagnóstico laboratorial. No tocante a não maleficência, o trabalho, da forma como se delineia, não oferece risco aos

sujeitos de pesquisa, apresentando apenas os riscos indiretos inerentes à personificação dos sujeitos os quais estão relacionados ao possível extravio de documentos ou quebra de sigilo.

Os autores se comprometem a guardar o sigilo frente às informações de identificação dos sujeitos da pesquisa. Além disso, os dados colhidos na pesquisa serão armazenados no computador pessoal dos pesquisadores responsáveis por um período mínimo de cinco anos.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil Epidemiológico dos casos notificados para SCZ em PE

No período compreendido entre Setembro de 2015 e Dezembro de 2017 foram notificados à Secretaria de Saúde de Pernambuco 2441 casos suspeitos de Síndrome Congênita do Zika (SCZ), dos quais 438 (17,94%) foram confirmados para SCZ, 1665 (68,21%) descartados, 75 (3,07%) foram considerados inconclusivos (devido à impossibilidade de localizar o paciente, ou ter acesso ao mesmo por recusa da família) e 263 (10,77%) permaneciam em investigação. Na tabela 1 observa-se a classificação final dos casos notificados para SCZ distribuídos por ano da semana epidemiológica (SE) de notificação.

Tabela 1 - Classificação final dos casos suspeitos de SCZ por ano da SE de notificação.

Classificação Final	2015	2016	2017	Total	%
Confirmado	271	154	13	438	17,94%
Descartado	814	789	62	1665	68,21%
Inconclusivo	39	33	3	75	3,07%
Em investigação	27	119	117	263	10,77%
Total por ano	1151	1095	195	2441	100%

Fonte: Autora, 2018.

Nota: Dados de 19/12/2017, sujeitos a alterações posteriores.

A maior parte das notificações (93,49%) foi de recém-nascido (RN), sendo a microcefalia isoladamente, medida a partir do perímetro cefálico (PC), a principal alteração congênita notificada (94,35%). No entanto, quando o PC era interpretado a partir dos desvios-padrão (DP) específicos para cada sexo e idade gestacional com o objetivo de caracterizar a presença de microcefalia, 47,60% das 2.441 notificações registradas, não atendiam às definições (PC abaixo do 3º ou 5º percentil ou menor ou igual a 2 ou 3 DP abaixo da média), enquanto que 28,68% foram classificados como microcefalia (menor ou igual a 2 DP) e 18,19% como microcefalia severa (menor ou igual a 3 DP) (Tabela 2). Ao considerar apenas os casos confirmados observa-se um predomínio da microcefalia severa: 230 casos (52,51%).

Observou-se uma maior proporção de notificações no sexo feminino (61,61%). A maior parte (79,23%) das alterações congênicas notificadas foi detectada na idade gestacional entre 37 e menos de 42 semanas (a termo). Em relação à idade das mães no momento da detecção da alteração congênita, a média foi de 25 anos (variando de 13 a 50 anos), estando a

maior concentração (34,74%) de mulheres na faixa etária de 20 a 29 anos. Quanto ao histórico de exantema durante a gestação, 91,48% das mães dos casos suspeitos relataram não ter apresentado ou não lembrar (Tabela 2).

Considerando-se o tipo de gestação, 94,80% foram notificadas como únicas enquanto apenas 3,03% foram gemelares (apenas uma gestação tripla) (Tabela 2). Das 74 notificações cujo tipo de gestação foi gemelar, em 19 delas, os dois bebês foram notificados, portanto, contabilizaram duas vezes no total de gestações gemelares notificadas apesar de tratar-se de uma mesma gestação. Entre estas, nos únicos dois casos em que pelo menos um dos gêmeos foi confirmado, o outro gêmeo foi descartado. Em uma das situações o gêmeo confirmado apresentou PCR para Zika detectável, enquanto no exame do descartado não foi detectado o vírus. Na outra, o gêmeo confirmado apresentou resultado de TAC com alterações sugestivas de infecção congênita pelo Zika, enquanto o descartado não apresentou alterações na TAC.

Do total de 2441 notificações, 147 (6,02%) evoluíram para óbito ou já tinham ido a óbito no momento da notificação. Destes, 60 (40,82%) foram natimortos, 58 (39,46%) neomortos e 29 (19,73%) pós-neonatal (Tabela 2). Dos 438 casos confirmados para SCZ, 31 (7,08%) são óbitos, independentemente da causa básica do óbito ter sido decorrente da síndrome. Após ter sido realizada a discussão em Grupo Técnico (GT) de 84 (57,14%) do total dos óbitos (147), 21 (25,00%) tiveram a causa básica do óbito definida como tendo sido decorrente da síndrome e foram classificados no Sistema de Mortalidade (SIM) com o código P35.9 que corresponde a “Doença viral congênita não especificada”, uma vez que o CID-10 ainda não contempla a causa de óbito decorrente da SCZ.

Em relação à distribuição geográfica das notificações no estado de Pernambuco, dos 185 municípios, 178 (96,22%) tiveram casos notificados e 113 (61,08%) tiveram casos confirmados. Os três municípios que registram mais casos suspeitos de SCZ foram: Recife (17,12%), Jaboatão dos Guararapes (6,64%) e Caruaru (4,22%). Já os que tiveram mais casos confirmados foram Recife (15,98%), Jaboatão dos Guararapes (8,68%) e Olinda (5,02%).

Quanto às Gerências Regionais de Saúde (GERES), todas as doze notificaram casos suspeitos e em todas tiveram casos confirmados. A VIII GERES destacou-se por apresentar a menor prevalência por 10 mil nascidos vivos tanto de notificações (23,78) como de casos confirmados (5,45). A X GERES foi a que apresentou maior prevalência de notificações de casos suspeitos (180,75) enquanto a VI GERES apresentou maior prevalência de casos confirmados (19,85) (Tabela 3).

Tabela 2 - Distribuição dos casos suspeitos de SCZ segundo as variáveis notificadas.

(continua)

Variável	n	%
Tipo de notificação (n=2441)		
Criança com microcefalia e/ou alterações do SNC (> 28 dias)	97	3,97
Feto com alterações do SNC	10	0,41
Natimorto com microcefalia e/ou alterações do SNC	52	2,13
Recém-nascido com microcefalia (<= 28 dias)	2282	93,49
Alteração Congênita Notificada (n=2441)		
Microcefalia apenas	2303	94,35
Microcefalia com outras alterações congênicas	29	1,19
Alterações congênicas sem microcefalia	22	0,90
Microcefalia com alteração do SNC	20	0,82
Outras	67	2,74
Caracterização da presença de microcefalia (n=2441)		
Microcefalia	700	28,68
Microcefalia Severa	444	18,19
Não atende as definições	1162	47,60
Ignorado	135	5,53
Sexo (n=2441)		
Feminino	1504	61,61
Masculino	907	37,16
Não informado	30	1,23
Idade gestacional na detecção (n=2441)		
Pré-termo (menos de 37 semanas de gestação)	365	14,95
Termo (entre 37 e menos de 42 semanas de gestação)	1934	79,23
Pós-termo (42 semanas ou mais de gestação)	29	1,19
Não informado	113	4,63
Idade das mães no momento da detecção (n=2441)		
Entre 10 – 19 anos	475	19,46
Entre 20 – 29 anos	848	34,74
Entre 30 – 39 anos	403	16,51
Entre 40 – 50 anos	72	2,95
Não informado	643	26,34

Tabela 2 - Distribuição dos casos suspeitos de SCZ segundo as variáveis notificadas.

Variável	(conclusão)	
	n	%
Relato de exantema durante a gestação (n=2441)		
Sim, mas não lembra a data ou período gestacional	36	1,47
Sim, no 1º trimestre	87	3,56
Sim, no 2º trimestre	56	2,29
Sim, no 3º trimestre	29	1,19
Não apresentou exantema ou não lembra	2233	91,48
Tipo de gestação (n=2441)		
Única	2314	94,80
Dupla ou tripla (gemelares)	74	3,03
Não informado	53	2,17
Óbitos (n=2441)		
Não	2294	93,98
Sim	147	6,02
Tipo de óbito (n=147)		
Natimorto *	60	40,82
Neomorto	58	39,46
Pós-Neonatal	29	19,73

Fonte: Autora, 2018

Tabela 3 - Distribuição dos casos notificados e confirmados por GERES.

GERES	Nascidos Vivos	Notificados		Confirmados	
		n	P	n	P
I	136173	1033	75,86	213	15,64
II	17852	117	65,54	28	15,68
III	21180	119	56,19	20	9,44
IV	43602	319	73,16	73	16,74
V	19068	212	111,18	11	5,77
VI	13602	143	105,13	27	19,85
VII	5166	39	75,49	5	9,68
VIII	20182	48	23,78	11	5,45
IX	13231	117	88,43	19	14,36
X	6030	109	180,75	5	8,29
XI	8204	75	91,42	8	9,75
XII	10233	110	107,50	18	17,59

Fonte: Autora, 2018

Nota: Dados de nascidos vivos captados do SINASC em 29/11/2017.

P = Prevalência por 10.000 nascidos vivos

5.2 Perfil Laboratorial dos casos suspeitos para SCZ em PE

Em relação aos exames laboratoriais específicos para o diagnóstico do ZIKV, 305 (12,49%) dos casos notificados como suspeitos para SCZ tinham resultado de sorologia IgM para Zika no banco de dados da SES/PE. Os testes foram realizados no período de Novembro de 2015 e Novembro de 2017; sendo 166 (54,43%) reagentes e 139 (45,57%) não reagentes. O tipo de amostra utilizada para a realização dos exames foi o Líquido Cefalorraquidiano (LCR), apenas dois casos realizaram o teste no soro. A maior parte das coletas (38,36%) foi feita após o primeiro mês de vida do RN, até o 3º mês (Tabela 4).

Quanto ao diagnóstico molecular, considerado o padrão-ouro para detecção do ZIKV, 370 (15,15%) dos casos notificados para SCZ tinham registro de realização do teste molecular RT-PCR, no entanto, na maioria dos casos (97,30%) o exame não detectou o vírus da Zika. Em apenas 10 casos (2,70%) o genoma viral foi detectado. Mais uma vez o tipo de amostra primordialmente utilizado (70,0%) foi o LCR, apesar de também ter sido utilizado o soro, as vísceras e a urina. A maior parte das coletas (32,34 %) foi até o 6º dia de vida do RN (Tabela 4).

Tabela 4 – Caracterização dos exames laboratoriais específicos para o diagnóstico do ZIKV.

(continua)

Exames Laboratoriais	n	%
Zika, IgM (n=305)		
Resultado		
Reagente	166	54,43
Não reagente	139	45,57
Tipo de amostra		
LCR	303	99,34
Soro	1	0,33
LCR e Soro	1	0,33
Tempo de coleta		
0 a 6 dias	77	25,25
7 a 30 dias	60	19,67
> 30 até 90 dias	117	38,36
> 90 dias até 180 dias	44	14,43
> 180 dias até 360 dias	6	1,97
> 360 dias	1	0,33

Tabela 4 – Caracterização dos exames laboratoriais específicos para o diagnóstico do ZIKV.

Exames Laboratoriais	n	%
(conclusão)		
Zika, RT-PCR (n=370)		
Resultado		
Detectável	10	2,70
Não detectável	360	97,30
Tipo de amostra		
LCR	259	70,00
Soro	68	18,38
LCR e Soro	28	7,57
Urina	1	0,27
Vísceras	14	3,78
Tempo de coleta (n=368*)		
0 a 6 dias	119	32,34
7 a 30 dias	86	23,37
> 30 até 90 dias	99	26,90
> 90 dias até 180 dias	40	10,87
> 180 dias até 360 dias	18	4,89
> 360 dias	6	1,63

Fonte: Autora, 2018

Nota: *Dos 370 testes de RT-PCR realizados, 2 não tinham data de coleta, portanto não entraram para a contagem do tempo de coleta

Ao considerar o tempo de coleta apenas das amostras que foram positivas para zika, observou-se que 34 (20,48%) das amostras foram reagentes na detecção do anticorpo IgM mesmo a coleta tendo sido realizada após 3 meses do nascimento e em relação a RT-PCR o vírus foi detectado em 7 (70%) testes realizados após a primeira semana de vida (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição do tempo de coleta entre as amostras reagentes/detectáveis para Zika.

Tempo de coleta	Zika, IgM (n=166)		Zika, RT-PCR (n=10)	
	n	%	n	%
0 a 6 dias	37	22,29	3	30
7 a 30 dias	28	16,87	2	20
> 30 até 90 dias	67	40,36	2	20
> 90 dias até 180 dias	31	18,67	2	20
> 180 dias até 360 dias	3	1,81	1	10
> 360 dias	0	0,00	0	0

Fonte: Autora, 2018

Além dos exames específicos para Zika, os casos suspeitos para SCZ também foram testados para outras arboviroses (chikungunya e dengue) e TORCHs (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e parvovírus).

Foram realizados 490 testes sorológicos para detecção de anticorpos IgM contra o vírus da chikungunya (CHIKV) dos quais 20 (4,08%) foram reagentes. Em relação à dengue foram realizados 440 exames e 32 (7,27%) foram reagentes. É importante ressaltar a possibilidade de reação cruzada, principalmente entre os resultados de anticorpos IgM contra zika e dengue, uma vez que estes vírus carregam semelhanças por serem da mesma família (Tabela 6).

Quanto aos testes moleculares (RT-PCR) realizados para chikungunya (373), o vírus foi detectado em 14 (3,75%) dos casos. Já em relação à detecção do vírus da dengue pela técnica de RT-PCR, dos 345 exames realizados, 5 (1,45%) foram detectáveis (Tabela 6).

Entre as TORCHs o citomegalovírus foi o que apresentou mais resultados positivos, com 13 resultados reagentes dos 512 testados para detecção de anticorpos IgM (2,54%) e 14 resultados positivos dos 142 testados pela técnica de PCR. Os demais resultados em relação às outras TORCHs, assim como os que foram citados acima podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição dos resultados dos testes laboratoriais para outras arboviroses e TORCH.

Exames Laboratoriais	Reagente/Detectável		Não Reagente/Não Detectável	
	n	%	n	%
Chikungunya, IgM (n=490)	20	4,08	470	95,92
Chikungunya, RT-PCR (n=373)	14	3,75	359	96,25
Dengue, IgM (n=440)	32	7,27	408	92,73
Dengue, RT-PCR (n=345)	5	1,45	340	98,55
Citomegalovírus, IgM (n=512)	13	2,54	499	97,46
Citomegalovírus, PCR (n=142)	14	9,86	128	90,14
Toxoplasmose, IgM (n=387)	1	0,26	386	99,74
Rubéola, IgM (n=520)	3	0,58	517	99,42
Herpes Vírus, IgM (n=220)	7	3,18	213	96,82
Parvovírus B19, IgM (n=436)	2	0,46	434	99,54

Fonte: Autora, 2018

Além da análise descritiva dos resultados de cada exame individualmente, também foi analisado o resultado dos exames concomitantemente para avaliar a ocorrência de co-infecção do vírus da Zika com os outros vírus que também foram testados (Tabela 7). No contexto da co-infecção por mais de uma arbovirose, observou-se seis casos em que foi detectada a presença de anticorpos IgM tanto contra o vírus da Zika como também contra o vírus da dengue e cinco casos de exames IgM reagentes para Zika e Chikungunya no mesmo indivíduo (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos resultados laboratoriais de co-infecção entre Zika e outros vírus.

Exames Laboratoriais (Co-infecção)	n	%
Zika, IgM X Chikungunya, IgM (n=236)	5	2,12
Zika, IgM X Chikungunya, RT-PCR (n=208)	1	0,48
Zika, IgM X Dengue, IgM (n=236)	6	2,54
Zika, IgM X Dengue, RT-PCR (n=206)	3	1,46
Zika, IgM X Citomegalovírus, IgM (n=219)	1	0,46
Zika, IgM X Citomegalovírus, PCR (n=103)	4	3,88
Zika, IgM X Herpes, IgM (n=76)	1	1,32

Fonte: Autora, 2018

Relacionando-se a sorologia para o Zika com os exames de imagem, constatou-se que 274 RN/crianças notificados para SCZ realizaram tanto o teste sorológico laboratorial para detecção do anticorpo IgM para o ZIKV quanto exames de neuroimagem. Foi possível observar a partir desta análise uma forte associação ($p < 0,05$) entre os resultados destes exames. Dos 154 casos com resultado alterado sugestivo de SCZ nos exames de imagem, 143 (92,86%) também apresentaram resultado sorológico reagente para Zika IgM ($p=0,00$), enquanto que dos 95 com resultado de imagem normal, 94 (98,95%) também apresentaram resultado sorológico não reagente ($p=0,00$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Correlação entre os exames de neuroimagem e o exame de sorologia para Zika.

Exame de neuroimagem	Zika, IgM				p	Total (n=274)	
	Reagente		Não Reagente			n	%
	n	%	n	%			
Normal	1	1,05	94	98,95	0,0000	95	34,67
Alterado sugestivo de SCZ	143	92,86	11	7,14	0,0000	154	56,20
Alterado com outras alterações	6	24,00	19	76,00	-	25	9,12

Fonte: Autora, 2018.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi feita a análise descritiva dos aspectos epidemiológicos e laboratoriais de 2441 casos suspeitos de SCZ notificados no estado de Pernambuco, de Setembro de 2015 a Dezembro de 2017.

O estado de Pernambuco, seguido pelo estado da Bahia, foram os que apresentaram maior número de notificações de casos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika no Brasil. No entanto, ao final do ano de 2017, o estado da Bahia tinha mais casos confirmados (513) do que o estado de Pernambuco (438) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018).

O maior número de casos notificados era do sexo feminino, representado 61,61% do total. A predominância do sexo feminino também foi observada em outros trabalhos (CABRAL et al., 2017; RIBEIRO et al., 2018; SOUZA et al., 2016), possivelmente decorrente da adoção de um ponto de corte único (32cm) para ambos os sexos, no período entre 04/12/2015 e 17/03/2016, ocasionado redução na especificidade para o sexo feminino entre os recém-nascido a termo e pós-termo e produzindo um maior número de casos falsos positivos, o que explicaria um maior número de notificações nesse sexo (SOUZA et al., 2016).

Entre os casos notificados no estado de Pernambuco, a maioria (80,42%) foi de recém-nascidos a termo/pós-termo e apenas 14,95% pré-termo, percentual semelhante ao da população geral, conforme dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) para Pernambuco, tendo o mesmo sido observado também em outros estudos. (CABRAL et al., 2017; MARINHO et al., 2016; MENESES et al., 2017; SOUZA et al., 2016). O critério da idade gestacional na caracterização de paciente microcefálico é de fundamental importância uma vez que pacientes com o perímetro cefálico reduzido podem ser apenas crianças consideradas pequenas para a idade gestacional (PIG) que, no entanto, não apresentam comprometimento no desenvolvimento neurológico.

Considerando o total de casos notificados, a microcefalia foi mais prevalente (28,68%) em relação à microcefalia severa (18,19%). No entanto, entre os casos que foram confirmados para SCZ observou-se um predomínio da microcefalia severa (52,51%). No estudo de Meneses et al. (2017) foi observado que 82% dos casos confirmados para SCZ apresentavam microcefalia severa.

Apesar da predominância das notificações de recém-nascidos com microcefalia, foi observado em estudos anteriores que alguns lactentes expostos a ZIKV *in útero* que nasceram

com PC normal evoluíram com microcefalia pós-natal ou hidrocefalia (essa, com macrocefalia), de forma que mesmo os bebês com PC normal ou sem microcefalia ao nascer devem ser seguidos clinicamente (VAN DER LINDEN, 2016).

Com relação à idade das mães, a mediana foi de 25 anos (variando de 13 a 50 anos), estando a maior parte delas na faixa etária de 25 a 29 anos (34,74%). Dados semelhantes também foram observados em estudos anteriores (CABRAL et al., 2017; CORDEIRO et al., 2016b; RIBEIRO et al., 2018; VARGAS et al., 2016). O amplo espectro de idade das mães observado em nosso estudo mostra que diferentemente de outras síndromes a ocorrência da SCZ não está relacionada com a idade da mãe na gestação.

Quanto ao relato da presença de exantema na gestação, a grande maioria (91,48%) das genitoras não apresentou exantema ou não lembrava. Araújo et al. (2016) também observou que a maior parte (59%) das mães não haviam relatado rash cutâneo durante a gestação. Cabral et al. (2017) encontrou que 40 de 95 (42,10%) mulheres haviam relatado exantema, das quais 23 durante o primeiro trimestre. Ribeiro et. al (2018) descreveu que apenas 10 de 75 (13,33%) mães referiram ter apresentado exantema na gravidez, seis delas no primeiro trimestre de gravidez. Estes dados também estão de acordo com o presente estudo, uma vez entre as mulheres que relataram exantema, a maioria foi no primeiro trimestre, justamente o período embrionário considerado o de maior risco para múltiplas complicações decorrentes de processo infeccioso (SCHULER-FACCINI et al., 2016). Por outro lado, outros estudos descreveram que a maior parte das mães apresentou exantema durante a gestação (CORDEIRO et al., 2016b; VARGAS et al., 2016). Essa divergência de informações traduz a fragilidade desse critério em contribuir para o desfecho de confirmação ou descarte de um caso suspeito.

Ao se analisar a distribuição espacial por GERES e municípios dos casos notificados para SCZ, observa-se uma relação com os dados publicados pela SES/PE quanto aos registros de gestantes com exantema. Estas foram registradas em todas as GERES do estado com um maior número de notificações na I GERES (52,9%), seguida da IV GERES (19,0%). Com relação aos municípios de residência dessas gestantes, destacam-se os municípios de Recife (22,2%), Jaboatão (8,9%) e Caruaru (8,5%) (PERNAMBUCO, 2016). Esta observação reforça a relação estabelecida entre a doença exantemática na gestação possivelmente decorrente da infecção pelo vírus zika e a ocorrência da SCZ nos neonatos.

Considerando os dados laboratoriais, 305 casos notificados realizaram sorologia para detecção de IgM para Zika e 370 realizaram teste molecular (RT-PCR) para detecção do ZIKV. Na sorologia, 166 (54,43%) foram reagentes, enquanto no teste molecular o percentual

de positivos foi de apenas 2,70%. Um estudo anterior realizou a sorologia para Zika IgM em 31 neonatos utilizando amostras pareadas de soro e LCR: o anticorpo da classe IgM contra o vírus Zika foi detectado em 30 (97%) das amostras de LCR e em 28 (90%) das amostras de soro. O mesmo estudo também realizou o teste molecular (RT-PCR), no entanto não detectou o ZIKV em nenhuma das 31 amostras testadas (CORDEIRO et al., 2016a).

Apesar da alta sensibilidade e especificidade da técnica de RT-PCR, esta apresenta como limitação o fato de o ZIKV ter viremia fugaz, de apenas cerca de 5 dias. Portanto, esta baixa taxa de detecção do vírus pela RT-PCR seria justificada pelo fato de a infecção ter ocorrido na mãe em muitos casos até seis meses antes do nascimento, no primeiro trimestre da gestação. Vale destacar que RT-PCR ou IgM negativos não afastam a possibilidade de infecção antenatal pelo ZIKV (FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016).

A confirmação indireta pela positividade em reações sorológicas (ZIKV-IgM) também apresenta limitações uma vez que pode apresentar resultados falso-reagentes em locais de alta circulação e prevalência de Dengue ou vacinação contra o vírus da Febre Amarela (ambos Flavivírus) (FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016).

O tipo de amostra utilizado na realização dos exames foi primordialmente o LCR. No caso da sorologia IgM para Zika, em apenas dois testes foi utilizado o soro como amostra. Essa escolha pela utilização do LCR se justificou por ser uma doença sem etiologia definida no início do surto, que cursava com grande comprometimento neurológico, posteriormente, observou-se que nos casos confirmados para SCZ, os anticorpos IgM específicos para o ZIKV também estavam presente na amostra de soro (CORDEIRO et al., 2016a), passando esse tipo de espécime a ser recomendado nos testes sorológicos para Zika (PERNAMBUCO, 2017).

A maior parte dos recém-nascidos tiveram suas amostras coletadas na primeira semana de vida, no caso da testagem do vírus zika pela técnica de RT-PCR, enquanto que para realização da sorologia IgM para zika a maioria das coletas ocorreram entre o primeiro e o terceiro mês de vida. Este período de coleta está de acordo com o que foi preconizado pela SES/PE, a qual recomenda que a coleta para realização da sorologia IgM para zika deve ocorrer a partir do nascimento, preferencialmente até o 4º mês de vida. Já em relação à coleta para realização do RT-PCR esta deve ocorrer nas primeiras 48h do nascimento, até o 5º dia de vida (PERNAMBUCO, 2017).

Ainda não se sabe por quanto tempo o anticorpo IgM para zika permanece detectável após o nascimento (CORDEIRO et al., 2016b). Em nosso estudo foi observado que 34 (20,48%) das amostras apresentaram reatividade para Zika IgM após os 3 meses de nascimento, tendo seis destas sido coletadas após mais de 6 meses de nascimento.

Em relação ao tempo para detecção do ZIKV, um estudo reportou a presença do vírus no sangue de uma criança cuja coleta ocorreu 60 dias após o nascimento (OLIVEIRA et al., 2016). Em nosso estudo 7 das 10 amostras positivas para o ZIKV tinham sido coletadas após a primeira semana de vida e uma foi positiva no LCR mesmo após os seis meses de vida.

Além dos exames específicos para Zika, os casos suspeitos para SCZ também foram testados para outras arboviroses uma vez Pernambuco estava enfrentando uma tríplice epidemia, na qual os vírus da Zika, Chikungunya e Dengue estavam em circulação (LIMANETO, 2016). Atenção especial foi dada à detecção de anticorpos IgM contra o vírus dengue devido à possibilidade de reação cruzada com os anticorpos para o ZIKV, uma vez que estes vírus fazem parte da mesma família (*Flaviviridae*) e do mesmo gênero, compartilhando semelhanças estruturais.

Das 442 amostras testadas para Dengue IgM, 32 (7,27%) foram reagentes, enquanto que das 236 amostras que foram testadas para detecção de anticorpos IgM contra ZIKV e DENV simultaneamente, 6 (2,54%) foram reagentes para ambos os vírus. No estudo realizado por Cordeiro et al. (2016 b), 6 dos 31 testes (19%) para detecção de IgM apresentaram reação cruzada entre ZIKV e DENV, porém os casos foram confirmados como Zika em virtude do critério adotado para interpretação do teste, ou seja, o nível de anticorpos para o ZIKV-IgM foi, no mínimo, duas vezes maior do que o de DENV-IgM.

Em relação à detecção laboratorial para o vírus da Chikungunya, dos 490 casos que foram testados sorologicamente para o IgM, 20 foram reagentes enquanto que dos 373 testados pela técnica de RT-PCR, o vírus foi detectado em 14. No estudo de Cabral et al. (2017), o qual estudou uma população de Sergipe, cinco casos fizeram exames, mas nenhum apresentou resultado positivo.

A sigla TORCH denomina um grupo de doenças infecciosas que quando acometem o feto podem ocasionar crescimento intra-uterino retardado e malformações congênitas. Como forma de diagnóstico diferencial, as amostras coletadas dos casos suspeitos notificados também foram testadas para citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, herpes e parvovírus (TORCH). A infecção pelo citomegalovírus foi a mais prevalente entre as TORCH, no entanto também foi detectada pelo menos uma amostra reagente para toxoplasmose, rubéola, herpes e parvovírus. Em um estudo realizado no estado de Sergipe, foi detectado IgM reagente em um caso dos 12 que realizaram o teste (CABRAL et al., 2017). Já no estudo de Cordeiro et al. (2016b) nenhum neonato testado foi IgM reagente para toxoplasmose, citomegalovírus ou rubéola no soro.

No nosso estudo, os resultados dos exames de neuroimagem também foram analisados, tendo sido constatado que os resultados da sorologia IgM para Zika apresentaram forte concordância com aqueles encontrados nos exames de neuroimagem. Das 154 crianças que apresentaram resultado de neuroimagem sugestivo de SCZ, 143 (92,86%) também apresentaram resultado sorológico reagente para Zika IgM. Esta relação sugere fortemente que estas metodologias usadas paralelamente são eficientes no diagnóstico da SCZ e deverão ser utilizadas para a confirmação de outros casos notificados no futuro.

7 CONCLUSÃO

Esse estudo fez um levantamento de relevantes aspectos tanto epidemiológicos quanto laboratoriais das crianças notificadas para SCZ em Pernambuco, estado este que registrou o maior número de casos suspeitos no Brasil. Os resultados aqui apresentados podem contribuir na compreensão, diagnóstico e intervenção desse importante problema de saúde pública e infantil de repercussão internacional. Além disso, esse trabalho também contribuiu na validação dos achados de imagem utilizados paralelamente ao diagnóstico sorológico para a identificação dos casos de SCZ.

Por ser uma síndrome nova, ainda existem muitas dúvidas a se esclarecer além de outras que poderão surgir futuramente ao longo do desenvolvimento dessas crianças, portanto se faz necessário a constante realização de novas pesquisas no sentido de elucidar e acompanhar os fatores que possam estar associados à SCZ.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, T. V. B. de et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 16, n. 12, p.1356-1363, dez. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30318-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30318-8).
- ATIF, M. et al. Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection**, München, v. 44, n. 6, p.695-705, 10 ago. 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-016-0935-6>.
- BAUD, D. et al. An update on Zika virus infection. **The Lancet**, London, v. 390, n. 10107, p.2099-2109, nov. 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31450-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31450-2).
- BINGHAM, A. M. et al. Comparison of Test Results for Zika Virus RNA in Urine, Serum, and Saliva Specimens from Persons with Travel-Associated Zika Virus Disease — Florida, 2016. **Mmwr. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 65, n. 18, p.475-478, 13 maio 2016. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6518e2>.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 52 de 2017**. v. 49, n.6, 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/20/2018-003-Final.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2018.
- BUTLER D. Microcephaly surge in doubt. **Nature**, [s.l.], v. 530, p.13-14. 2016. Disponível em:<https://www.nature.com/polopoly_fs/1.19259!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2016.19259.pdf?origin=ppub>.
- CABRAL, C. M. et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 26, n. 2, p.245-254, mar. 2017. <http://dx.doi.org/10.5123/s167949742017000200002>.
- CORDEIRO, M. T. et al. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10030, p.1811-1812, abr. 2016a. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30253-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30253-7).
- CORDEIRO, M. T. et al. Results of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M–Specific Diagnostic Assay Are Highly Correlated With Detection of Neutralizing Anti-ZIKV Antibodies in Neonates With Congenital Disease. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 214, n. 12, p.1897-1904, 5 out. 2016b. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw477>.
- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; VON ZUBEN, A. P. B. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saúde Pública**, Sao Paulo, v. 51, p.1-6, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006889>.
- DUFFY, M. R. et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 360, n. 24, p.2536-2543, 11 jun. 2009. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0805715>.

ENFISSI, A. et al. Zika virus genome from the Americas. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10015, p.227-228, jan. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00003-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00003-9).

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (ECDC). **Interim guidance for healthcare providers and Zika virus laboratory diagnosis**. [s.l.]. 2016. Disponível em < <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-guidance-healthcare-providers-and-laboratory-diagnosis.pdf> >. Acesso em: 23 jan. 2018.

FEITOSA, I. M. L.; SCHULER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T.V. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. **Boletim Científico de Pediatria**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.75-79. 2016.

FRANÇA, G. V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, London, v. 388, n. 10047, p.891-897, ago. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30902-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30902-3).

GOURINAT, A. C. et al. Detection of Zika Virus in Urine. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 1, p.84-86, jan. 2015. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2101.140894>.

HEUKELBACH, J. et al. Zika virus outbreak in Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [Italy?], v. 10, n. 02, p.116-120, 28 fev. 2016. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.8217>.

LIMA-NETO, A. S. et al. Dengue, zika e chikungunya - desafios do controle vetorial frente à ocorrência das três arbovirose. **Revista Brasileira Promoção da Saúde**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 305-308. 2016.

MARINHO, F. et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p.701-712, out. 2016. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000400004>.

MENESES, J. A. et al. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic: Evidence From 87 Confirmed Cases. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 64, n. 10, p.1302-1308, 24 fev. 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix166>.

MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, n. 10, p.951-958, 10 mar. 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1600651>.

MUSSO, D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 10, p.1887-1887, out. 2015. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.151125>.

MUSSO, D.; NILLES, E.J.; CAO-LORMEAU, V. M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 20, n. 10, p.595-596, out. 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12707>.

NIEMEYER, B. et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Following Zika Virus Infection. **European Neurology**, Basel, v. 77, n. 1-2, p.45-46, 29 nov. 2016. S. <http://dx.doi.org/10.1159/000453396>.

OLIVEIRA, D. B.I. et al. Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 375, n. 12, p.1202-1204, 22 set. 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1607583>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **OMS 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**, Geneva, 2016. Disponível em: <[http://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-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](http://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-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)>. Acesso em: 23 jan. 2018.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Epidemiological update. Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection**, Washington, 2016. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en>. Acesso em: 23 jan. 2018.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. **Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco**. Recife, 2017. 43 p. (Série A – Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <<https://www.cievspe.com/microcefalia>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. **Gestantes com Exantema**. Recife, 2016. 5 p. (Informe Técnico SEVS/SES-PE N° 48). Disponível em: <<https://www.cievspe.com/microcefalia>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

RABE, I. B. et al. Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. **Mmwr. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 65, n. 21, p.543-546, 3 jun. 2016. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6521e1>.

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, n. 20, p.1981-1987, 19 maio 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmsr1604338>.

RIBEIRO, I. G. et al. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 1, p.1-11, mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742018000100002>.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia: Brasil, 2015. **Mmwr. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlant, 65, n. 3, p.59-62. 2016. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.

SOUZA, W. V. et al. Microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil: características epidemiológicas e avaliação da acurácia diagnóstica dos pontos de corte adotados para notificação de caso. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 4, p.1-8, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00017216>.

SUY, A. et al. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 375, n. 26, p.2611-2613, 29 dez. 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1607580>.

VAN DER LINDEN, V. et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. **Mmwr. Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 65, n. 47, p.1343-1348, 2 dez. 2016. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2>.

VARGAS, A. et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p.691-700, out. 2016.. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000400003>.

VOUGA, M. et al. Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 16, n. 7, p.773-773, jul. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30083-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30083-4).

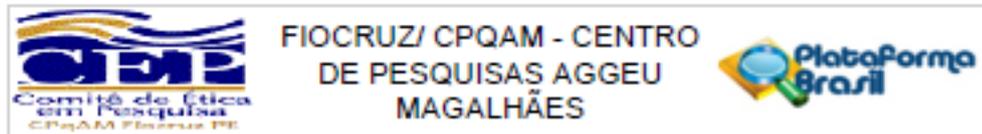
WEAVER, S. C.; REISEN, W.K. Present and future arboviral threats. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 85, n. 2, p.328-345, fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.008>.

YADAV, S.; RAWAL, G.; BAXI, M. Zika Virus: An Emergence of a New Arbovirus. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [India?], p.1-3, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2016/19170.8133>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

YOUNGER, D. S. Epidemiology of Zika Virus. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p.1049-1056, nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.008>.

ZAMMARCHI, L. et al. Zika Virus: A Review from the Virus Basics to Proposed Management Strategies. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Roma, v. 8, p.1-10, 1 nov. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4084/mjhid.2016.056>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

ANEXO A - Parecer do CEP do IAM/Fiocruz-PE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL LABORATORIAL DOS RN/CRANÇAS NOTIFICADOS PARA A SÍNDROME CONGÊNITA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA (SCZ) EM PERNAMBUCO.

Pesquisador: Nara Barbosa Araújo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63176518.0.0000.5190

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.552.304

Apresentação do Projeto:

o projeto PERFIL LABORATORIAL DOS RN/CRANÇAS NOTIFICADOS PARA A SÍNDROME CONGÊNITA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA (SCZ) EM PERNAMBUCO é claro e bem elaborado.

Objetivo da Pesquisa:

Principal

- Descrever o perfil laboratorial dos RN/crianças notificados para SCZ em Pernambuco.

Objetivos específicos:

- Caracterizar a confirmação laboratorial para o para ZIKV;

- Descrever co-infecção com dengue, chikungunya e TORCH (toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus e herpes);

- Relacionar os resultados laboratoriais para o ZIKV com as alterações nos exames de imagem dos RN/crianças notificados para SCZ.

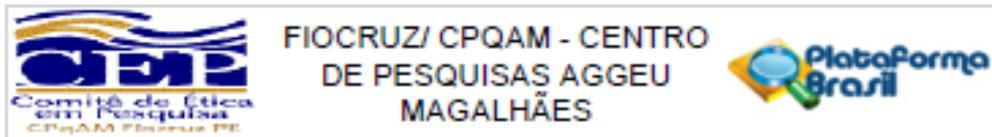
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foram descritos em Informações Básicas do Projeto, a autora se compromete a resguardar a integridade e anonimato dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante que utilizará dados secundários depositados em databases.

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.552.304

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram todos apresentados. Não há TCLE visto que utilizará dados secundários.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O referido projeto apresenta todas as informações necessárias para compreensão do estudo, assim como todas as declarações exigidas pelo sistema CEP/CONEP em atendimento a Res. CNS 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê avaliou e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 e complementares.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

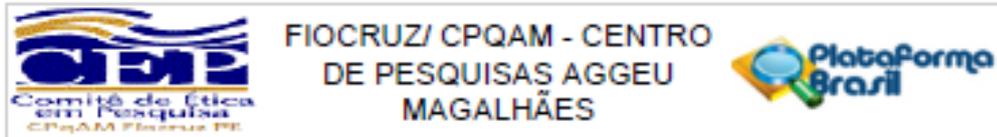
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Anuencia.pdf	15/02/2018 16:03:32	Janaina Campos de Miranda	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Equipe.pdf	15/02/2018 16:03:04	Janaina Campos de Miranda	Acelto
Outros	Declaracao_relatorio.pdf	15/02/2018 16:00:04	Janaina Campos de Miranda	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1062497.pdf	29/01/2018 10:50:06		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCRNaraBarbosaAraujo.pdf	29/01/2018 10:47:59	Nara Barbosa Araujo	Acelto
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinadaNaraBarbosaAraujo.pdf	29/01/2018 10:45:05	Nara Barbosa Araujo	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.870-420
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.focruz.br



Continuação do Parecer 2.952.304

Não

RECIFE, 20 de Março de 2018

Assinado por:
Janaina Campos de Miranda
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.870-420
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2101-2839 Fax: (81)2101-2839 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br

ANEXO B – Carta de Anuência da SES/PE



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

Recife, 26 de janeiro de 2018

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaro estar ciente da realização da pesquisa: **Perfil laboratorial dos RN/crianças notificados para a Síndrome Congênita Relacionada à Infecção pelo vírus Zika em Pernambuco**, da pesquisadora: **Nara Barbosa Araújo**, aluna do programa de residência multiprofissional em saúde coletiva de Pós-Graduação em Saúde Pública, oferecido pelo centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/CPqAMd - Fundação Oswaldo Cruz-FIQCRUZ, orientadora Dra. Marli Tenório Cordeiro, nas dependências da Vigilância das Síndromes Congênitas e Neurológicas/VSCN na Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde/SEVS, da Secretaria Estadual de Saúde/PE, e afirmo que esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, condicionada à aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

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

Dra. Andréia Felipe

Coord. de Estudos

de Educação na Saúde

CPqAMd - FIOCRUZ

P/ *Juliana Siqueira*

Juliana Siqueira

Diretora Geral de Educação na Saúde

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