

Situação: O preprint foi submetido para publicação em um periódico

Perfil epidemiológico de uma coorte de gestantes sintomáticas com suspeita de Zika no estado de São Paulo, 2015-2018

Renata Soares Martins, Michele Higa Froes, Gizelda Katz, Ana Paula Sayuri Sato

<https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000300011>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- O autor submissor declara que todos os autores responsáveis pela elaboração do manuscrito concordam com este depósito.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa estão descritas no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores estão incluídas no manuscrito.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que caso o manuscrito venha a ser postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo estará disponível sob licença [Creative Commons CC-BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.

Submetido em (AAAA-MM-DD): 2021-04-12

Postado em (AAAA-MM-DD): 2021-04-12



Como citar este artigo: Martins RS, Froes MH, Katz G, Sato APS. Perfil epidemiológico de uma coorte de gestantes sintomáticas com suspeita de Zika no estado de São Paulo, 2015-2018. *Epidemiol Serv Saude* [preprint]. 2021 [citado 2021 abr 5]:[24 p.]. Disponível em <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000300011>

ARTIGO ORIGINAL

**Perfil epidemiológico de uma coorte de gestantes sintomáticas com
suspeita de Zika no estado de São Paulo, 2015-2018***

**Epidemiological profile of a cohort of symptomatic pregnant women
with suspected Zika in the State of São Paulo, Brazil, 2015-2018**

**Perfil epidemiológico de una cohorte de gestantes sintomáticas con
sospecha de Zika en el estado de São Paulo, Brasil, 2015-2018**

Renata Soares Martins¹ - orcid.org/0000-0002-2568-7692

Michele Higa Froes² - orcid.org/0000-0002-5959-7580

Gizelda Katz² - orcid.org/0000-0002-8572-8900

Ana Paula Sayuri Sato¹ - orcid.org/0000-0001-8601-5884

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia, São Paulo, SP, Brasil

²Secretaria de Estado da Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica 'Prof. Alexandre Vranjac', São Paulo, SP, Brasil

*Artigo derivado de tese de Doutorado intitulada ‘Associação entre síndrome congênita e infecção pelo vírus Zika na gestação: estudo de coorte no estado de São Paulo, 2015 a 2018’, a ser defendida por Renata Soares Martins junto ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Renata Soares Martins – Secretária de Estado da Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica ‘Prof. Alexandre Vranjac’, Av. Dr. Arnaldo, nº 351, 6º andar, Pacaembu, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-000

E-mail: renatamartins47@gmail.com

Recebido em 21/09/2020

Aprovado em 02/03/2021

Editora associada: Luciana Guerra Gallo - orcid.org/0000-0001-8344-9951

Resumo

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika, notificadas no Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública, do estado de São Paulo, Brasil, seu espectro de anormalidades e/ou resultados da gestação.

Métodos: Estudo epidemiológico descritivo de uma coorte de gestantes sintomáticas com suspeita de infecção pelo vírus Zika e o resultado de sua gestação, residentes no estado de São Paulo, notificadas no período 2015-2018. **Resultados:** Das 2.329 gestantes estudadas, 29,3% foram confirmadas com a infecção, na quase metade solteiras (44,8%), a maioria de raça/cor da pele branca (74,2%), com ensino médio completo (53,6%), e concentradas no nordeste do estado. A proporção de recém-nascidos com anomalias do sistema nervoso central foi de aproximados 4,0%. **Conclusão:** Os resultados encontrados caracterizam a transmissão do vírus Zika em São Paulo e podem subsidiar ações de Saúde Pública nos locais com maior risco de transmissão da doença.

Palavras-chave: Zika Vírus; Gestantes; Anormalidades Congênicas; Epidemiologia Descritiva.

Abstract

Objective: To describe the epidemiological profile of pregnant with suspected Zika virus infection reported in the Public Health Emergency Surveillance System and the spectrum of abnormalities and/or pregnancy outcomes, Brazil. **Methods:** Descriptive epidemiological study of a cohort of symptomatic pregnant suspected of Zika virus infection and the outcome of their pregnancy, living in the state of São Paulo and notified in the period from 2015 to 2018. **Results:** Of the 2,329 studied pregnant women, 29.3% were confirmed. The most part were single (44.8%), race white (74.2%), with high school (53.6%) and were concentrated in the northeastern region of the state. The proportion of newborns with malformations in these pregnant was 4,0%. **Conclusion:** The results found characterize the transmission of the Zika virus in the state of São Paulo and may subsidize public health actions in places with a higher risk of disease transmission.

Keywords: Zika Virus, Pregnant Women, Congenital Abnormalities, Epidemiology, Descriptive.

Resumen

Objetivo: Describir el perfil epidemiológico de mujeres embarazadas sospechosas de infección por el virus Zika reportados en el Sistema de Vigilancia de Emergencias de Salud Pública del estado de São Paulo, Brasil, y el espectro de anomalías y/o resultados del embarazo. **Métodos:** Estudio epidemiológico descriptivo de una cohorte de mujeres embarazadas sospechosas de infección por el virus Zika y resultado de su embarazo, residentes en el estado de São Paulo y notificadas de 2015 a 2018. **Resultados:** De las 2.329 mujeres embarazadas estudiadas, 29,3% fueron confirmados. La mayoría eran solteras (44,8%), raza blanca (74,2%), tenían estudios secundarios (53,6%) y se concentraron en la región Nordeste del estado. La proporción de recién nacidos con malformaciones del sistema nervioso central fue del 4,0%. **Conclusión:** Los resultados encontrados caracterizan la transmisión del virus Zika en el estado de São Paulo y pueden

subsidiar acciones de salud pública en lugares con mayor riesgo de transmisión de la enfermedad.

Palabras clave: Virus del Zika, Mujeres Embarazadas, Anomalías Congénitas, Epidemiologia Descriptiva.

Introdução

Entre as doenças emergentes do século 21, a infecção pelo vírus Zika foi umas das maiores preocupações e desafios para a Saúde Pública em todo o mundo, em razão da sua magnitude, dada sua rápida disseminação global e seu grave impacto, decorrente da epidemia de microcefalia e demais alterações fetais associadas a ela. Até julho de 2019, 87 países e territórios tiveram evidências de transmissão autóctone do vírus Zika. A incidência de infecção pelo vírus na região das Américas atingiu o pico em 2016 e logo reduziu-se, substancialmente, ao longo de 2017 e 2018. No entanto, todas as áreas com relato de transmissão do vírus Zika guardam potencial para ressurgimento ou reintrodução da doença.¹

Desde a identificação do vírus no Brasil, observou-se um aumento nos casos de microcefalia de nove vezes, em relação a média dos cinco anos anteriores.²⁻⁴ As prevalências mais elevadas, em 2015 e 2016, foram observadas na região Nordeste, com redução de 2015 para 2016 (de 12,64 para 7,13 casos por 10 mil nascidos vivos), o que influenciou o decréscimo na prevalência dessa malformação em todo o país (de 3,85 para 3,07 por 10 mil nascidos vivos). Todavia, nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte, as prevalências foram maiores em 2016, comparadas às observadas em 2015.^{5,6}

Muitos estudos foram realizados com o propósito de avaliar essa associação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gestação e a ocorrência de malformações congênitas.⁷⁻

¹⁰ Tais estudos demonstraram que a infecção pelo Zika durante a gestação pode causar inúmeras alterações no feto, incluindo microcefalia, desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, problemas de deglutição, contraturas de membros, anormalidades auditivas e oculares, e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem. Há consenso de que o vírus Zika é uma causa de

microcefalia e outras complicações neurológicas, as quais, em conjunto, constituem a síndrome congênita pelo vírus Zika.^{11,12}

Este trabalho teve por objetivo descrever o perfil epidemiológico de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika notificadas no Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública do estado de São Paulo (CeVeSP), e o espectro de anormalidades e/ou resultados de sua gestação.

Métodos

Trata-se de estudo epidemiológico descritivo, sobre uma coorte de gestantes sintomáticas com suspeita de exposição ao vírus Zika e seus conceitos.

Essa coorte de gestantes foi retirada do sistema de notificação de Emergência em Saúde Pública, da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que recebe as notificações de toda gestante com suspeita de infecção pelo vírus Zika e, por meio desse mesmo formulário, detecta o desfecho da gestação (criança saudável ou com alteração).

O território de estudo foi o estado de São Paulo que, desde a declaração da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional em 2015, monitora e investiga gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika (quadro agudo de exantema em qualquer idade gestacional) e o resultado de sua gestação. A vigilância desses casos é feita mediante registro em formulário específico no CeVeSP, plataforma dinâmica na internet para notificação de eventos de Emergência em Saúde, de acesso restrito aos grupos de vigilância epidemiológica do estado de São Paulo. Esse acompanhamento permite o diagnóstico laboratorial de Zika, a caracterização clínica e epidemiológica dos casos e o acompanhamento do desfecho da gestação (natimorto, aborto, óbito neonatal, recém-nascido saudável, microcefalia congênita e/ou outras anomalias do sistema nervoso central).¹³

Foram incluídas no estudo todas as gestantes sintomáticas, ou seja, que apresentaram exantema independentemente da idade gestacional, no período de outubro de 2015 a dezembro de 2018. Foram excluídas outras hipóteses diagnósticas notificadas no CeVeSP, no mesmo período.

As seguintes definições de casos foram tomadas como referência do estudo:¹²

Gestantes confirmadas

Gestantes sintomáticas, ou seja, que apresentaram exantema, independentemente da idade gestacional (excluídas outras hipóteses diagnósticas), com resultado positivo para o vírus Zika na reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (em inglês: *reverse transcription-polymerase chain reaction* [RT-PCR]) (urina e/ou sangue coletados em tempo oportuno)

Gestantes descartadas

Gestantes sintomáticas, ou seja, que apresentaram exantema, independentemente da idade gestacional, com confirmação de outras hipóteses diagnósticas e/ou com resultado negativo para o vírus Zika no RT-PCR (urina e/ou sangue coletados em tempo oportuno)

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- a) Data da ocorrência dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de infecção pelo vírus Zika (mês e ano de ocorrência)
- b) Dados sociodemográficos das gestantes
 - Estado civil (solteira; casada; em união estável; divorciada; viúva)
 - Raça/cor da pele (branca; preta; parda; outras)
 - Escolaridade (sem escolaridade; ensino fundamental I e II; ensino médio; ensino superior).
 - Idade das gestantes (calculados a média e o desvio-padrão)
- c) Características clínicas das gestantes
 - Sinais e sintomas das gestantes (cefaleia; mialgia; prurido; febre)
 - Infecção por algum STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou herpes). Quanto aos resultados dos exames de STORCH na gestação, não havia informação da diferenciação entre detecção de imunoglobulina M e de imunoglobulina G.
- d) Dados da gestação atual
 - Trimestre de gestação (1º; 2º; 3º)

- Quantidade de consultas de pré-natal (nenhuma; 1-3; 4-6; 7 e mais)
- Tipo de parto (cesárea; vaginal)

e) Dados do recém-nascido

- Sexo (feminino; masculino)
- Peso dos recém-nascidos (calculados a mediana e a variação)
- Parto (termo; pré-termo; aborto/natimorto).
- Desfecho do concepto (saudável; óbito; microcefalia; alteração do sistema nervoso central; microcefalia e alteração do sistema nervoso central; outras alterações)

f) Município de residência dos casos de gestantes confirmadas para infecção pelo vírus Zika

Como fonte de dados, foram utilizados o CeVeSP e o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

Foi realizado relacionamento entre bases de dados, do tipo determinístico, ou seja, identificação exata de registro da base de dados do CeVeSP na base de dados do Sinasc, para obtenção de outras variáveis de interesse e melhor caracterização dos casos. Foram utilizados, como critérios para seleção de pares verdadeiros, o nome completo e a data de nascimento das gestantes. Esse relacionamento foi feito por um técnico do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, não sendo fornecida a base nominal do Sinasc para os autores do estudo.

Foram calculadas frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e médias, medianas, amplitude de variação e desvios-padrão para variáveis quantitativas, pelo programa Excel versão 2010. Também foi analisada a distribuição espacial dos casos confirmados, em número absoluto, apresentada em mapa coroplético, elaborado pelo *software* QGIS (versão 3.14.16 'Pi'). Utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, com nível de significância de 5%. Para as tabelas com mais de 20% de células com valor menor de cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher. Para o cálculo do valor de p, não foram utilizados os valores 'ignorados'. Utilizou-se os *softwares* RStudio (versão 4.0.2) e OpenEpi (versão 3.01) para os cálculos estatísticos.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CEP/FSP/USP), por meio do Parecer nº

3.315.552, emitido em 9 de maio de 2019, sendo dispensado da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

No período de outubro de 2015 a dezembro de 2018, foram notificados no CeVeSP 3.318 casos de gestantes sintomáticas com suspeita de exposição ao vírus Zika. No relacionamento entre as bases de dados, foram localizadas 2.842 gestantes. Destas, 513 não tinham relato de exantema. Dessa forma, foram consideradas na análise 2.329 gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika, e destas, 1.601 (68,7%) foram casos descartados para a infecção, 683 (29,3%) casos confirmados e 45 (1,9%) permaneciam em investigação até o momento da análise dos dados (Figura 1).

Os casos concentraram-se no período de 2015 a 2016 (período epidêmico), com pico em fevereiro de 2016 (total de 473; 211 confirmados e 2 em investigação) e março (total de 464; 179 confirmados e 9 em investigação). A partir de 2017, os casos declinaram (período pós-epidêmico), não sendo registrado, em nenhum mês, um quantitativo superior a 50 casos. Em novembro e dezembro de 2018, não houve registros de casos (Figura 2). As gestantes com resultado positivo para infecção pelo vírus Zika (casos confirmados) tinham média de idade de 27 anos (desvio-padrão: ± 6), em grande parte eram solteiras (44,8%), a maioria da raça/cor da pele branca (74,2%) e com ensino médio completo (53,6%), seguidas daquelas com ensino fundamental completo (25,3%). Parcela proporcionalmente maior das gestantes positivas para o vírus Zika adquiriu a infecção no terceiro trimestre de gestação (43,6%), comparadas às que se infectaram nos dois primeiros trimestres. A grande maioria das gestantes positivas para a infecção fez sete ou mais consultas de pré-natal (83,7%), e apenas duas não realizaram nenhuma dessas consultas durante a gestação. Mais da metade das gestantes com resultado positivo para Zika tiveram parto de tipo cesárea (53,6%) (Tabela 1).

Entre as gestantes com resultados negativos (casos descartados), a média de idade foi de 28 anos (desvio-padrão: ± 6), a maioria da raça/cor da pele branca (75,9%), em grande parte casadas (45,0%) e com ensino médio completo (49,3%), seguidas daquelas com

ensino superior completo (23,3%). Foi maior a parcela de gestantes sintomáticas com resultados negativos de infecção registrados no terceiro trimestre de gestação (39,4%), comparadas às gestantes sintomáticas cujos resultados negativos foram registrados nos dois primeiros trimestres. A grande maioria das gestantes descartadas para a infecção fez sete ou mais consultas de pré-natal (87,1%) e, aqui também, apenas duas não realizaram nenhuma dessas consultas durante a gestação. A maioria das gestantes com resultados negativos para Zika tiveram parto de tipo cesárea (69,1%) (Tabela 1).

As variáveis que apresentaram significância estatística na comparação entre casos confirmados e descartados foram: estado civil; escolaridade; trimestre de gestação; e tipo de parto (Tabela 1).

Os principais sinais e sintomas apresentados, além do exantema, foram: cefaleia (40,0% nos casos confirmados; 39,2% nos descartados), mialgia (37,8% nos casos confirmados; 32,8% nos descartados) e prurido (37,0% nos casos confirmados; 50,4% nos descartados). A febre foi relatada em apenas 210 (30,7%) casos confirmados e 553 (34,5%) descartados ($p < 0,001$) (dados não apresentados em tabela).

Quanto aos conceitos, não houve diferença estatística quanto ao sexo, idade ao nascer e peso ao nascer. A maioria era do sexo masculino (54,6% nos casos confirmados e 52,0% nos casos descartados de infecção pelo vírus Zika) e nasceu a termo (76,1% nos casos confirmados e 64,4% nos descartados) (Tabela 2). A mediana de peso ao nascer foi de 3.200kg (290kg a 4.855kg) para os casos confirmados e 3.180kg (735kg a 4.650kg) para os casos descartados de infecção por Zika (dados não apresentados em tabela).

Das gestantes confirmadas, 59 (8,7%) tiveram conceitos com algum comprometimento (aborto, natimorto, óbito, microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central, outras alterações), ao passo que entre as gestantes descartadas para infecção pelo vírus Zika, 54 (3,4%) tiveram comprometimentos ($p < 0,001$). A proporção de recém-nascidos com microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central nascidos de mulheres positivas para Zika foi de 3,95% (27/683), e nos casos descartados, 0,69% (11/1.601) ($p < 0,001$). A proporção de óbitos (aborto, natimorto e óbito pós-natal) nos casos confirmados foi de 2,49% (17/683), e nos descartados, 1,50% (24/1.601) ($p = 0,109$).

Entre os 27 conceitos das gestantes confirmadas que nasceram com microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central, em 17 a infecção pelo vírus Zika aconteceu no primeiro trimestre, em oito no segundo trimestre e em dois no terceiro trimestre de

gestação. E dos 17 conceptos que foram a óbito (aborto, natimorto ou óbito pós-nascimento), em nove a infecção viral ocorreu no primeiro, em cinco no segundo e em dois no terceiro trimestre de gestação; sobre um óbito, não há informação da forma desse desfecho (dados não apresentados em tabela).

Dos 2.284 casos entre descartados e confirmados, 1.517 (66,4%) tinham registro de realização dos exames de STORCH durante o pré-natal. Dos 1.007 casos descartados para infecção pelo vírus Zika que realizaram exame de STORCH, 60 (6,0%) tiveram resultado positivo para algum dos exames, sendo 15 (25,0%) para sífilis, 12 (20,0%) para toxoplasmose, quatro (6,7%) para rubéola, oito (13,3%) para citomegalovírus e 21 (35,0%) para herpes. Dos 510 casos confirmados de infecção por Zika que realizaram exame de STORCH, 26 (5,1%) também tiveram resultado positivo para alguma das infecções investigadas por esses exames (coinfecção STORCH-Zika): cinco (19,2%) para sífilis, oito (30,8%) para toxoplasmose, três (11,5%) para rubéola, seis (23,1%) para citomegalovírus, três (11,5) para herpes e um (3,8%) para parvovírus (dados não apresentados em tabela).

A maior parte dos casos confirmados concentrou-se na região nordeste de São Paulo, com destaque para o município de Ribeirão Preto com o maior número de casos do estado: 353 casos confirmados (Figura 3).

Discussão

No estado de São Paulo, a transmissão do vírus Zika em gestantes foi predominante em mulheres jovens, de raça/cor da pele branca, com ensino médio completo e concentrada na região nordeste do estado. A proporção de recém-nascidos com microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central, entre as gestantes confirmadas para infecção pelo vírus Zika, foi maior do que a proporção de microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central nos casos descartados.

Quanto às limitações metodológicas do estudo, há de se levar em conta a documentação incompleta inerente à rotina de sistemas de vigilância, que pode ter comprometido a acurácia dos dados de um estudo descritivo. Outra limitação a considerar foi a alta

especificidade laboratorial, utilizando-se apenas o RT-PCR para o diagnóstico de infecção pelo vírus Zika nas gestantes, haja vista a indisponibilidade da sorologia no momento da investigação laboratorial.

O pico de casos de gestantes com infecção pelo vírus Zika notificados no estado de São Paulo ocorreu no início de 2016 (segunda onda no Brasil), diferentemente da região Nordeste do país, onde o pico de notificações aconteceu no segundo semestre de 2015 (primeira onda no Brasil).⁶ As razões para essas diferenças ao longo do tempo e em diferentes regiões, todavia, não estão completamente elucidadas; porém, algumas explicações possíveis são (i) as condições ambientais e sociais, (ii) as ações de controle do *Aedes aegypti* e (iii) a adoção de medidas de proteção individuais ou domiciliares (repelentes, roupas compridas, telas e mosquiteiros), especialmente para proteção de gestantes durante a segunda onda de propagação do vírus Zika.^{4,6}

As gestantes sintomáticas suspeitas de Zika caracterizam-se por serem mulheres jovens, solteiras, da raça/cor de pele branca e com o ensino médio completo. Estes achados diferem de estudos nacionais,^{4,5,14,15} principalmente quando esses estudos referem as regiões Norte e Nordeste, onde observaram predominância de gestantes não brancas e casadas/em união estável. Entretanto, os achados da presente pesquisa aproximam-na de uma pesquisa realizada na localidade de São José do Rio Preto, SP,¹⁶ provavelmente por se referir a um município do mesmo estado e apresentar perfil populacional semelhante. Ademais, as 54 gestantes e crianças apresentadas por Nogueira et al. em São José do Rio Preto,¹⁶ estão contidas no grupo populacional descrito neste estudo.

O vírus Zika pode acometer indivíduos de qualquer classe social, econômica ou etnia. Não obstante isso, estudos sugerem a situação de pobreza como um determinante social na configuração da epidemia de Zika no país, e, sob esse aspecto, a raça/cor da pele e a escolaridade são indicativos dessa condição social.¹⁷ Os casos estudados no trabalho em tela apresentaram um perfil sociodemográfico semelhante ao perfil populacional do estado de São Paulo,¹⁸ diferente do perfil de casos e população das regiões Norte e Nordeste, o que pode ter ocasionado a menor proporção de casos de síndrome congênita pelo vírus Zika no estado paulista.¹⁷

Apesar de a maioria das gestantes sintomáticas terem passado por sete ou mais consultas de pré-natal, e assim cumprir a recomendação do Ministério da Saúde,¹⁹ conforme observado em outros estudos nacionais,^{5,14,15} continua-se a ter gestantes sem consulta ou

com uma a três consultas de acompanhamento da gestação. Diante da transcendência da infecção pelo vírus Zika entre o binômio mãe-filho, é sobretudo recomendável que 100% das gestantes realizem as consultas preconizadas.

A maioria dos casos confirmados de Zika ocorreu no segundo e no terceiro trimestres de gestação. Entretanto, ao se analisar o trimestre da infecção pelo vírus Zika em crianças nascidas com microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central, notou-se que a maioria delas foi infectada no primeiro trimestre da gravidez. Este achado é compatível com a literatura, uma vez que a infecção no primeiro trimestre implica maior risco de microcefalia e outras alterações no sistema nervoso central dos conceptos, assim como casos mais graves.²⁰

O principal sinal da infecção entre as gestantes foi o exantema, e os sintomas mais comuns foram mialgia, cefaleia e prurido; a febre não foi um sintoma frequente, perfil semelhante ao identificado em outros trabalhos.^{8,21} Esta caracterização impacta diretamente na suspeição de infecção pelo vírus Zika, uma vez que a restrição na definição de caso, como sendo uma doença febril, pode atrasar o diagnóstico e conseqüentemente, seu tratamento. Em relação à ocorrência do desfecho como ‘aborto’ ou ‘natimorto’, não houve diferença estatística entre os grupos das gestantes infectadas pelo vírus Zika e das descartadas para a infecção. Em um estudo de coorte, tampouco foi observada diferença significativa na taxa de perda fetal, entre mães sintomáticas positivas e negativas para o vírus Zika.⁸ O mesmo não se pode dizer da presença de malformações, para as quais essa diferença foi estatisticamente significativa – seis vezes maior nos casos confirmados –, o que corrobora a característica do vírus Zika em causar múltiplas malformações, e sua predileção pelas células neurais.²²

Neste estudo, a proporção de microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central em recém-nascidos de gestantes positivas para o vírus Zika foi de aproximados 4,0%, semelhantemente à encontrada em estudos nacionais^{8,23} e internacionais.^{10,24,25} No entanto, ela difere de achados de estudos realizados no Nordeste, onde é quatro vezes maior (16,3%),⁴ demonstrando um comportamento diferente da doença segundo regiões do país. A partir dessa caracterização, faz-se necessário desenvolver estudos que aprofundem o conhecimento dessas diferenças regionais e seu impacto na saúde da população, haja vista o país dispor de grande diversidade territorial, populacional, social, cultural e econômica. A infecção pelo vírus Zika na gestação é apenas parte de um grupo

de doenças infecciosas possíveis de serem transmitidas ao feto e causarem microcefalia. Outras infecções congênitas (como citomegalovírus, rubéola, herpes ou toxoplasmose)²⁶ são potenciais causadoras de microcefalia e alterações do sistema nervoso central, por isso a necessidade de estudos que avaliem outros fatores que não apenas a infecção pelo vírus Zika, no que se refere às malformações. No presente trabalho, essa avaliação ficou limitada, devido à pequena porcentagem de gestantes que tinham registro de resultado para STORCH na notificação de Zika. No entanto, observou-se que uma a cada 20 mulheres apresentava coinfeção – infecção simultânea pelo vírus Zika e por STORCH –, resultado semelhante aos de estudos realizados em territórios franceses,⁹ e de um estudo realizado com dados secundários de todo o Brasil.⁴

Em São Paulo, o vírus Zika teve maior impacto no nordeste do estado,²⁷ possivelmente por se tratar de uma região com alto índice de infestação do *Aedes aegypti* e onde as condições climáticas são mais favoráveis à propagação do mosquito.²⁸ A geolocalização dos casos de Zika em São Paulo permite um direcionamento estratégico das ações de controle da doença no estado.

Os resultados encontrados contribuem para a caracterização clínica e epidemiológica das gestantes possivelmente expostas ao vírus Zika, bem como a descrição do desfecho de sua gestação, seja de evolução para aborto e/ou natimorto, seja de caracterização das condições clínicas do recém-nascido exposto ao vírus (microcefalia, alterações do sistema nervoso central ou recém-nascido saudável). Os achados apresentados também possibilitam a identificação de regiões de maior ocorrência e circulação do vírus Zika dentro do estado de São Paulo.

Recomenda-se a realização de mais estudos em São Paulo, tendo por objetivo acompanhar essas crianças com malformações decorrentes da infecção pelo vírus Zika na gestação, e avaliar as consequências dessas malformações no âmbito familiar, social, psicológico e financeiro. Recomenda-se, ainda, a avaliação do impacto das epidemias de dengue em São Paulo e o risco de malformações pela infecção do vírus Zika. Por exemplo, um estudo de alcance nacional sugere uma relação inversa entre epidemia de dengue e risco de malformações em decorrência da Zika no Brasil.²⁹

Conclui-se que a caracterização da transmissão do vírus Zika em gestantes no estado de São Paulo pode subsidiar o direcionamento de ações da Saúde Pública para regiões e

locais com maior risco de transmissão da infecção e, conseqüentemente, contribuir para a prevenção de malformações resultantes da transmissão vertical do vírus.

Contribuição das autoras

Martins RS contribuiu na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos resultados, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Froes MH e Katz G contribuíram na interpretação dos dados e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Sato APS contribuiu na concepção e delineamento do estudo, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Todas as autoras aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Conflitos de interesse

Não há qualquer conflito de interesse dos autores em relação a este manuscrito.

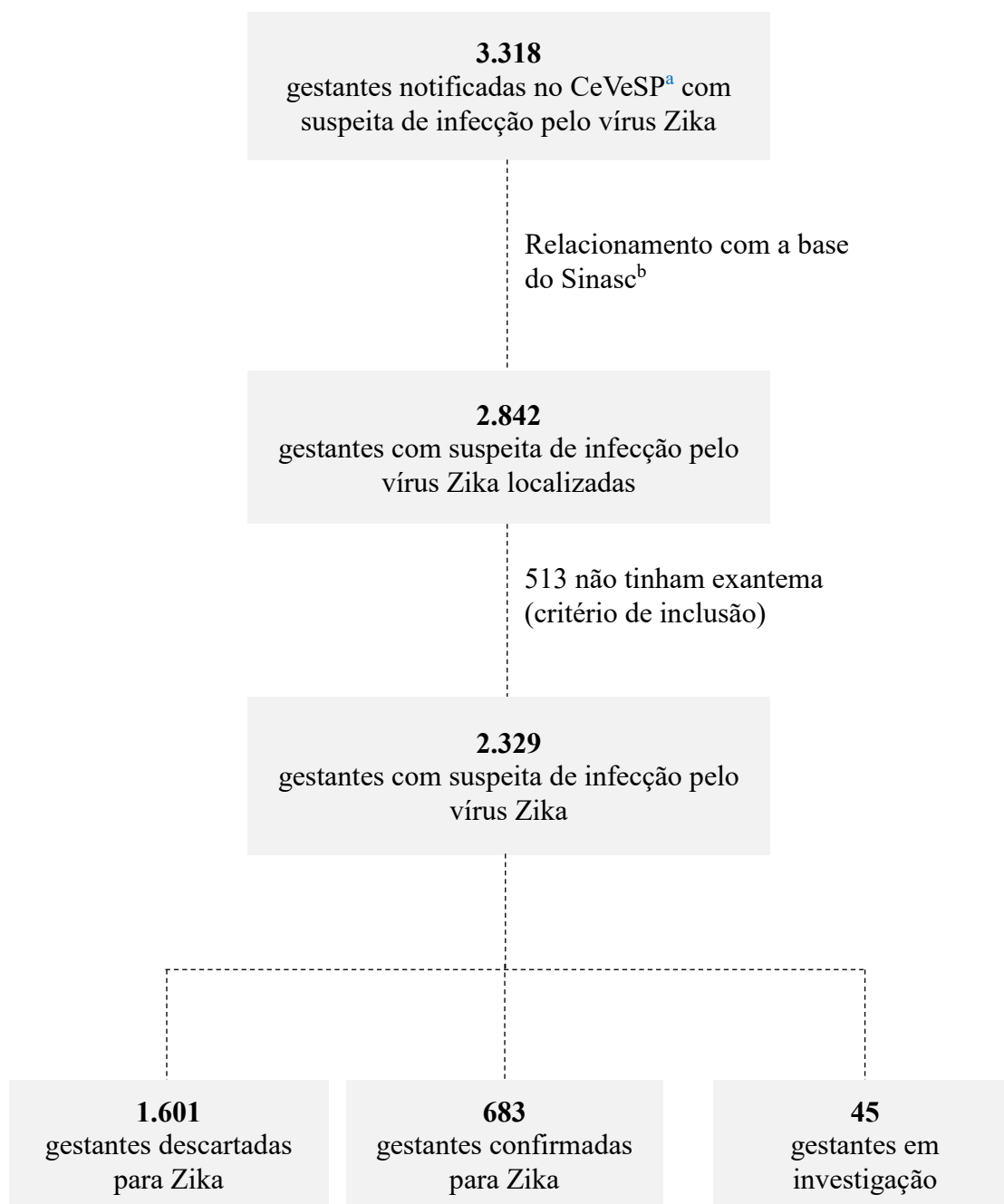
Referências

1. World Health Organization. Zika epidemiology update [Internet]. [Geneva]: WHO; Jul. 2019 [acesso 24 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/zika-epidemiology-update-july-2019.pdf?ua=1>
2. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med*. 2016;374:1552-63. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602113>.
3. Zanluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV, Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569-72. doi: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150192>.
4. Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Kuchenbecker RS, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):861-70. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31368-5)
5. Marinho F, Araújo VEM, Porto DL, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the information system on live births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(4):701-12. doi: <http://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400004>.
6. Garcia LP. Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento. *Texto Discussao*. 2018;(2368):7-54.

7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and birth defects: reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1981-7. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMSr1604338>.
8. Brasil P, Pereira Junior JP, Moreira ME, Nogueira RMR, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2321-34. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>.
9. Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, Melo APL, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):328-36. doi: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2).
10. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabie A, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in french territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):985-94. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1709481>.
11. Ministério da Saúde (BR). Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional [Internet]. Brasília: MS; 2017 [acesso 15 dez. 2019]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf.
12. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014 Apr 3;19(13):20751.
13. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Protocolo de vigilância para gestantes com exantema: orientação para as vigilâncias epidemiológicas do estado de São Paulo frente à investigação e o acompanhamento de gestante suspeita [e] confirmada para ZIKA vírus. [São Paulo: SSES]; abr. 2016.
14. Vanderlei JS, Franchi EPLP, Gomes NS, Oliveira AKR, Monteiro LD. Perfil de gestantes confirmadas para zika vírus e assistência pré-natal na atenção primária à saúde de Palmas, Tocantins, 2016. *Rev Patol Tocantins*. 2018;5(3):12-7. doi: <http://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2018v5n3p12>.
15. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;25(4): 691-700. doi: <http://doi.org/10.5123/s1679-49742016000400003>.
16. Nogueira ML, Nery Júnior NRR, Estofolete CF, Terzian ABC, Guimarães GF, Zini N, et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(6):646-52. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.004>.
17. Lowy I. Zika no Brasil: história recente de uma epidemia [e-book]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2019. (Temas em saúde). doi: <http://10.7476/9786557080634>.

18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios: resultados do universo [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. [acesso 18 nov. 2020]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd_2010_caracteristicas_populacao_domicilios.pdf
19. Cruz RSBLC, Batista Filho M, Caminha M, Souza ES. Protocolos de atenção pré-natal à gestante com infecção por Zika e crianças com microcefalia: justificativa de abordagem nutricional. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2016;16(suppl1):S95-S102. doi: <http://doi.org/10.1590/1806-930420160s100008>.
20. Sheridan MA, Yunusov D, Balaraman V, Alexenko AP, Yabe S, Verjovski-Almeida S, et al. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Feb 28;114(9):E1587-E1596. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1616097114>.
21. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: Don't miss it. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(5):513. doi: <http://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.03.036>.
22. 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 May 5;18(5):587-90. doi: <http://doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>.
23. Coelho AVC, Crovella S. Microcephaly prevalence in infants born to Zika virus-infected women: a systematic review and meta-analysis. *IntJ Mol Sci*. 2017 Aug 5;18(8):1714. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms18081714>.
24. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):729-36. doi: <http://doi.org/10.1002/uog.17404>.
25. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Ramirez-Jaramillo V, Gaviria JA, González-Moreno GM, Castrillón-Spitia JD. Diagnosis and outcomes of pregnant women with Zika virus infection in two municipalities of Risaralda, Colombia: second report of the ZIKERNCOL study. *Travel Med Infect Dis*. 2018;25:20-5. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.06.006>.
26. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, Broad J, Rosch RE, Groce N, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):e1-e13. doi: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30398-5](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30398-5).
27. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Distribuição dos casos notificados e confirmados de febre pelo vírus Zika, por mês de início de sintomas. Estado de São Paulo [Internet]. [São Paulo: SESP]; 2016 [acesso dez. 2019]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/agrivos/zika-virus/dados-estatisticos>

28. Fonseca Junior DP, Serpa LLN, Barbosa GL, Pereira M, Holcman MM, Voltolini JC, et al. Vetores de arboviroses no estado de São Paulo: 30 anos de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. *Rev Saude Publica*. 2019;53:84. doi: <http://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001264>.
29. Carvalho MS, Freitas LP, Cruz OG, Brasil P, Bastos LS. Association of past dengue fever epidemics with the risk of Zika microcephaly at the population level in Brazil. *Sci Rep*. 2020;10:1752. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-58407-7>.



- a) CeVeSP: Sistema de Vigilância às Emergências em Saúde Pública do Estado de São Paulo.
- b) Sinasc: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.

Figura 1 – Fluxograma de obtenção dos dados do estudo

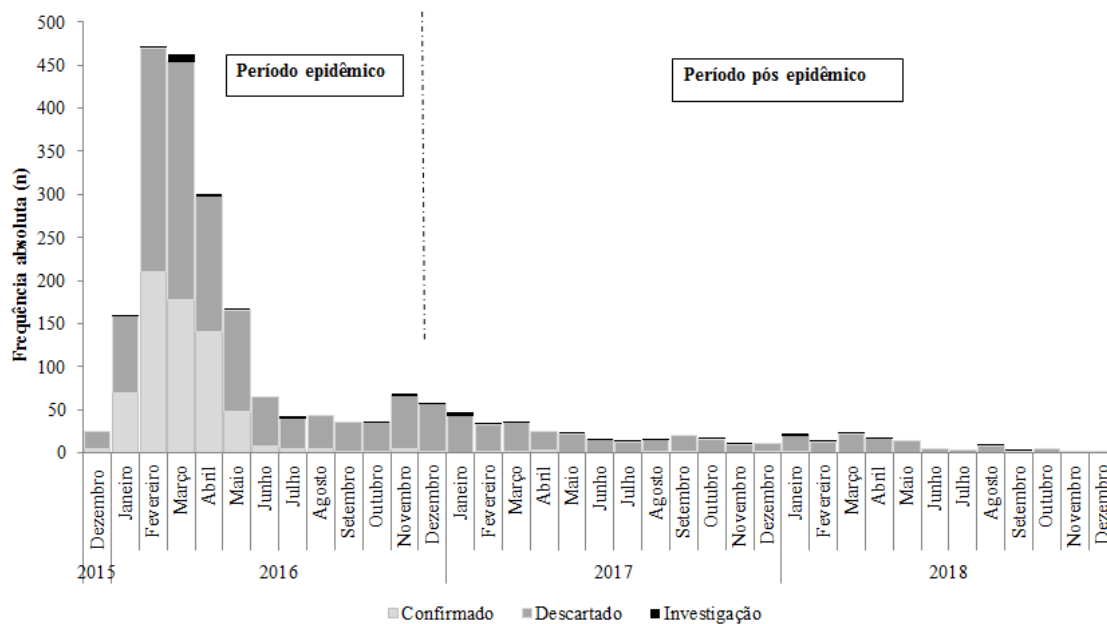


Figura 2 – Distribuição dos casos de gestantes sintomáticas com suspeita de infecção pelo vírus Zika (N=2.329), segundo ano e mês de notificação e classificação final, São Paulo, SP, 2015-2018

Tabela 1 – Distribuição dos casos de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika (n=2.284), segundo o trimestre de gestação, escolaridade, raça/cor da pele, tipo de parto e quantidade de consultas de pré-natal, São Paulo, SP, 2015-2018

Variáveis	Confirmados (N=683)		Descartados (N=1.601)		p-valor
	n	%	n	%	
Estado civil^a					
Solteira	306	44,8	617	38,5	0,013 ^g
Casada	254	37,2	721	45,0	
Em união estável	105	15,4	223	13,9	
Divorciada	12	1,8	31	1,9	
Viúva	2	0,3	3	0,2	
Raça/cor da pele^b					
Branca	507	74,2	1.215	75,9	0,442 ^g
Preta	22	3,2	35	2,2	
Parda	149	21,8	334	20,9	
Outras	2	0,1	7	0,4	
Escolaridade^c					
Sem escolaridade	4	0,6	1	0,1	<0,001 ^h
Ensino fundamental I e II	173	25,3	227	17,2	
Ensino médio	366	53,6	789	49,3	
Ensino superior	97	14,2	374	23,3	
Trimestre de gestação^d					
1º	113	16,5	401	25,0	<0,001 ^g
2º	261	38,2	550	34,4	
3º	298	43,6	630	39,4	
Quantidade de consultas de pré-natal^e					
Nenhuma	2	0,3	2	0,1	0,589 ^h
1-3	10	1,5	20	1,2	
4-6	80	11,7	176	11	
≥7	572	83,7	1.394	87,1	
Tipo de parto^f					

Cesárea	366	53,6	1.107	69,1	<0,001 ^g
Vaginal	316	46,3	494	30,9	

a) Quatro casos confirmados com informação ignorada; seis casos descartados com informação ignorada.

b) Três casos confirmados com informação ignorada; dez casos descartados com informação ignorada.

c) 43 casos confirmados com informação ignorada; 210 casos descartados com informação ignorada.

d) 11 casos confirmados com informação ignorada; 20 casos descartados com informação ignorada.

e) 19 casos confirmados com informação ignorada; nove casos descartados com informação ignorada.

f) Um caso confirmado com informação ignorada.

g) Teste de qui-quadrado de Pearson.

h) Teste exato de Fisher.

Nota: Para o cálculo do valor de p, não foram utilizados os valores 'ignorados'.

Tabela 2 – Distribuição dos conceitos de gestantes sintomáticas com suspeita de infecção pelo vírus Zika (n=2.284), segundo sexo, parto e desfecho, São Paulo, SP, 2015-2018

Variáveis	Confirmado (N=683)		Descartado (N=1.601)		p-valor
	n	%	n	%	
Sexo^a					
Feminino	310	45,4	767	47,9	0,270 ^d
Masculino	373	54,6	834	52,1	
Parto^b					
Termo	520	76,1	1.031	64,4	0,312 ^d
Pré-termo	48	7,0	109	6,8	
Aborto/natimorto	15	2,2	19	1,2	
Desfecho do conceito^c					<0,001 ^e
Saudável	565	82,7	1.217	76,0	
Óbito	17	2,5	24	1,5	
Microcefalia	12	1,8	3	0,2	
Alteração do sistema nervoso central	4	0,6	5	0,3	
Microcefalia e alteração do sistema nervoso central	11	1,6	3	0,2	
Outras alterações	15	2,2	19	1,2	

a) Um caso descartado com informação ignorada.

b) 100 casos confirmados com informação ignorada; 442 casos descartados com informação ignorada.

c) 59 casos confirmados com informação ignorada; 330 casos descartados com informação ignorada.

d) Teste de qui-quadrado de Pearson.

e) Teste exato de Fisher.

Nota: Para o cálculo do valor de p, não foram utilizados os valores 'ignorados'.

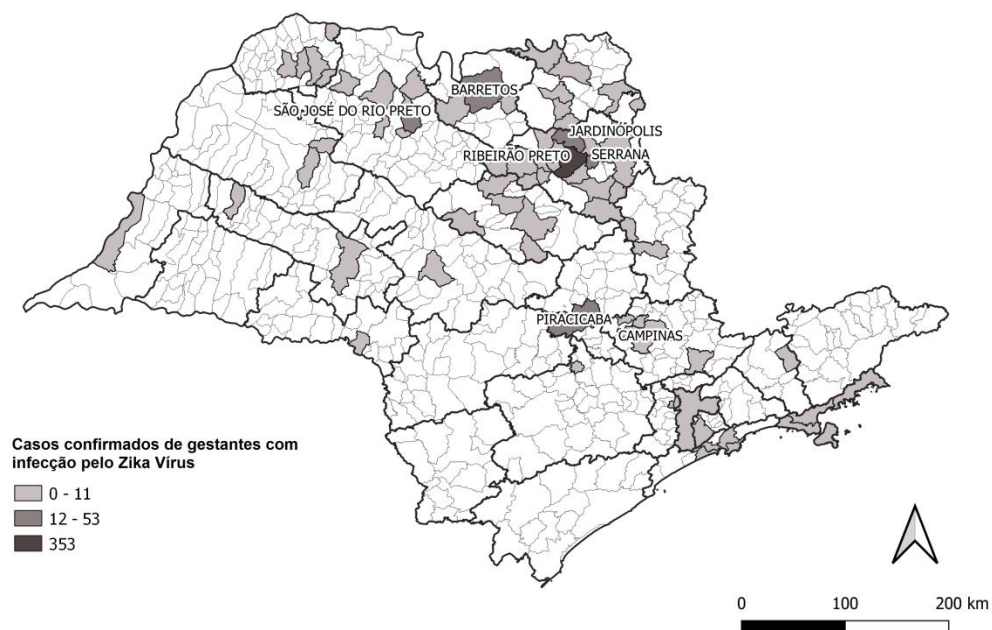


Figura 3 – Distribuição espacial do número absoluto de gestantes com infecção pelo vírus Zika (n=683) confirmada, por município de residência, São Paulo, SP, 2015-2018