

CÍNTIA PEREIRA DONATELI

**SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS: UMA ABORDAGEM
MULTIANÁLISES DA PREMATURIDADE, BAIXO PESO AO NASCER E
MORTALIDADE NO BRASIL**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Glauce Dias da Costa

Coorientadora: Leidjaira Juvanhol Lopes

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

Donateli, Cíntia Pereira, 1994-
D677s Síndrome congênita pelo Zika vírus: uma abordagem
2023 multianálises da prematuridade, baixo peso ao nascer e
mortalidade no Brasil / Cíntia Pereira Donateli. – Viçosa, MG,
2023.

1 tese eletrônica (116 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Glauce Dias da Costa.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Nutrição e Saúde, 2023.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2023.287>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Infecções por Zika vírus - Brasil. 2. Aprendizado do
computador. I. Costa, Glauce Dias da, 1979-. II. Universidade
Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa
de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. III. Título.

CDD 22. ed. 616.91

CÍNTIA PEREIRA DONATELI

**SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS: UMA ABORDAGEM
MULTIANÁLISES DA PREMATURIDADE, BAIXO PESO AO NASCER E
MORTALIDADE NO BRASIL**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 28 de fevereiro de 2023.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 CÍNTIA PEREIRA DONATELI
Data: 19/05/2023 11:27:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Cíntia Pereira Donateli
Autora

Documento assinado digitalmente
 GLAUCE DIAS DA COSTA
Data: 23/05/2023 17:35:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Glauce Dias da Costa
Orientadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por todas as bênçãos alcançadas. Pela minha vida, pela vida da minha família e amigos. Por colocar pessoas tão especiais ao meu lado. Pela certeza de que, a todo tempo, eu estava sendo cuidada e amparada, por Maria, pela intercessão e zelo, eu agradeço. Obrigada, meu Deus, por me guiar nos teus planos!

Aos meus pais, Erineu e Sandra, minha gratidão eterna. Vocês são minha força e coragem. Obrigada por tudo. Vocês são exemplos para mim. São minha base e meu abrigo. Amo muito vocês e espero poder retribuir tudo que fizeram e fazem. Essa conquista é nossa!

Ao meu irmão, Allan, que admiro tanto. Obrigada pelo carinho, pela preocupação e por todo apoio. Eu torço por você e sei que você torce por mim, e que podemos contar sempre um com o outro. A minha irmã, Julie Ann, e ao meu afilhado, Kevin, que chegaram para somar à nossa família, e fazer o amor transbordar. Amo vocês.

Ao meu namorado, Gabriel, que é meu porto seguro. Como é bom ter você do meu lado. Essa conquista também é sua. Obrigada por todo cuidado e amor. Obrigada por ser quem você é, um companheiro pra vida toda. Obrigada por acreditar em mim quando eu mesma cheguei a duvidar. Te ver vencendo também faz parte dos meus sonhos. À família do Gabriel, Arlene, Lara e Laís, obrigada por me acolherem tão bem. Me sinto da família. Obrigada pelo otimismo, boas energias e confiança para eu chegar até aqui.

Aos meus avós, Altair e Marifanes, Edino e Maria Renilda, por todo amor e afeto. É um privilégio ter vocês pertinho de mim. Obrigada por estarem sempre presentes na minha vida. Vocês são exemplos de companheirismo!

À toda minha família, pela nossa união. Sou grata pelos momentos que compartilhamos. Vocês são meu refúgio. Sempre que estou com vocês, a felicidade também está. Sou grata por ter vocês na minha vida.

À minha orientadora, Glauce Dias da Costa, por todos esses anos de parceria. Obrigada pelas oportunidades, e por sempre confiar em mim. Durante essa caminhada aprendi muito com você.

Às professoras que me acompanharam até aqui, Leidjaira, Rosângela, Juliana, e ao professor Renato, minha gratidão e admiração. Obrigada pelos ensinamentos e contribuições à minha formação. Jamais esquecerei tudo que aprendi com vocês.

Aos professores que compuseram as bancas examinadoras, desde a apresentação no seminário até a defesa da tese, Sarah, Tiago e Luciana, pelas valiosas colocações e pela disponibilidade. Obrigada por fazerem parte dessa história.

Aos meus amigos, Arieta, Aninha, Clara, Cynthia, Raissa, Gessyca, Iago, Paulo, Rafael, Bernardo e Guilherme. Sei que posso contar com vocês apesar da distância e da correria do dia-a-dia. Vocês estão sempre presentes no meu coração. Obrigada pela amizade.

Às minhas companheiras de jornada, Ariadne, Laís e Mari, pela amizade e apoio incondicional. Obrigada pela escuta, pelos conselhos, abraços, choros e risos. Obrigada pela torcida. Contem comigo!

Ao Daniel e Gabriel. Obrigada por embarcarem nesse desafio. Vocês foram fundamentais nessa reta final. Sem o apoio de vocês eu não conseguiria. Sou eternamente grata.

Aos grupos, VigSUS, Probus, Renob e Nutrien. Que alegria poder dizer que fui integrante desses grupos. Obrigada pela troca de experiências e pelo convívio.

A todos os meus amigos e colegas, que em algum momento estiveram presentes em minha vida e, que somaram de alguma forma com experiências, memórias e bons momentos. Obrigada!

Aos professores do Departamento de Nutrição e Saúde e todos os funcionários, em especial a Rita, pela paciência e apoio durante todos esses anos. Espero poder contribuir para a formação de futuros profissionais da saúde, assim como vocês contribuíram para o meu crescimento profissional.

Aos alunos das disciplinas Vigilância Sanitária (NUT 355), Doenças infecciosas e parasitárias de interesse em nutrição (NUT 359), Planejamento e gestão em saúde (NUT 365) e Higiene e saúde (NUT 350) pelo aprendizado, experiência profissional e convivência.

À Universidade Federal de Viçosa, pelas oportunidades além da academia, pelo ensino de qualidade e por proporcionar a realização de mais um grande sonho em uma das melhores universidades do país, e a mais bonita, com certeza.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Funarbe pelo financiamento das pesquisas e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, pela concessão da bolsa de estudos.

Em tudo, eu agradeço! A vida é mais feliz quando a gente tem com quem partilhar. E eu sou muito abençoada por ter todos vocês comigo.

Lembre-se de olhar para cima, em direção às estrelas, e não para baixo, para seus pés. Tente entender o que você vê e se pergunte sobre o que faz o universo existir. Seja curioso. E, mesmo que a vida pareça difícil, sempre há algo que você pode fazer e ter sucesso. É importante que você não desista.”

(Stephen Hawking)

Seja o cientista de si mesmo. Reinvente-se!
(Fernando Torres)

RESUMO

DONATELI, Cíntia Pereira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2023. **Síndrome congênita pelo Zika vírus: uma abordagem multianálises da prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade no Brasil.** Orientadora: Glauce Dias da Costa. Coorientadora: Leidjaira Juvanhol Lopes.

A propagação do Zika vírus (ZIKV) nos últimos anos acarretou uma situação epidemiológica alarmante, visto a associação da infecção com complicações neonatais e infantis como, microcefalia, síndromes neurológicas e malformações congênitas. O presente estudo se propõe a realizar uma abordagem multianálises da Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) e sua associação com baixo peso ao nascer, prematuridade e mortalidade. Trata-se de abordagem multianálises com dados secundários anonimizados oriundos do Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia (RESP- Microcefalia), entre os anos de 2015 a 2021, no Brasil. Foram incluídas técnicas supervisionadas de aprendizado de máquina com algoritmos de classificação conduzidas na linguagem Python (artigo original 1), análises espaciais conduzidas nos programas QGIS e GEODA (artigo original 2) e análises de sobrevivência conduzidas no software R (artigo original 3). O artigo original 1 teve como objetivo o desenvolvimento de um modelo de classificação e predição dos casos de SCZ em crianças brasileiras. Trata-se de um estudo retrospectivo com 14.573 casos suspeitos de SCZ. O modelo preditivo foi desenvolvido usando o algoritmo XGBoost para os casos confirmados de SCZ, descartados e em investigação. Ao final, utilizamos o SHAP para facilitar a compreensão e visualização das interações entre as variáveis incluídas no modelo. O artigo original 2 teve como objetivo verificar a existência de associação espacial utilizando análises espaciais, por meio do *Local Indicators of Spatial Association* (LISA), da SCZ com os desfechos de baixo peso ao nascer e prematuridade. Trata-se de um estudo retrospectivo ecológico com 1.834 casos confirmados de SCZ. O artigo original 3 teve como objetivo investigar os fatores associados à mortalidade de crianças brasileiras com SCZ. Trata-se de um estudo retrospectivo de base nacional com 1.735 casos confirmados de SCZ. Para avaliar os preditores independentes de mortalidade foram estimados *Hazard ratio* (HRs) e seus respectivos IC95% pelos modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustado pelo tipo e gravidade das alterações congênitas. Todas análises foram realizadas com nível de significância fixado em 5%. O resultado da abordagem multianálises permitiu ampliar e

qualificar as informações sobre a SCZ no Brasil, país mais afetado pela epidemia, sobre diferentes perspectivas. Ao utilizar o aprendizado de máquina desenvolvemos um modelo XGBoost com alta capacidade preditiva e capaz de auxiliar a vigilância no processo de investigação, rastreamento e gerenciamento dos casos. Nas análises espaciais verificamos a associação local da SCZ e os desfechos de baixo peso ao nascer e a prematuridade, contribuindo na perspectiva da nutrição e das vulnerabilidades regionais, ressaltando o aspecto social da epidemia de microcefalia que atingiu desproporcionalmente a região Nordeste e de sobremaneira em crianças com risco nutricional. Ainda na perspectiva nutricional e de mortalidade, a análise de sobrevivência, avançou na verificação do aumento do risco de morte em crianças com SCZ e com baixo peso ao nascer. Em conclusão, nossos achados reforçam a importância da atitude de vigilância da SCZ, com intervenções em tempo oportuno, que considerem os determinantes sociais do processo saúde-doença do Zika e da Síndrome Congênita pelo Zika vírus, e do cuidado integral desde o pré-natal até os primeiros mil dias de vida.

Palavras-chave: Zika vírus. Infecções por arbovírus. Síndrome Congênita de Zika. Análise de sobrevivência. Análise espacial. Aprendizado de máquina.

ABSTRACT

DONATELI, Cíntia Pereira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2023. **Congenital Zika virus syndrome: a multianalysis approach to prematurity, low birth weight and mortality in Brazil.** Adviser: Glauce Dias da Costa. Co-adviser: Leidjaira Juvanhol Lopes.

The spread of the Zika virus (ZIKV) in recent years has led to an alarming epidemiological situation, given the association of the infection with neonatal and infant complications such as microcephaly, neurological syndromes, and congenital malformations. The present study aims to perform a multianalysis approach of Congenital Zika Virus Syndrome (CZS) and its association with low birth weight, prematurity, and mortality. It involves multianalysis approach with anonymized secondary data from the Public Health Events Registry - Microcephaly (RESP-Microcefalia), between the years 2015 to 2021, in Brazil. Supervised machine learning techniques with classification algorithms conducted in Python language (original article 1), spatial analyses conducted in QGIS and GEODA programs (original article 2), and survival analyses conducted in R software (original article 3) were included. The original article 1 aimed to develop a classification and prediction model for CZS cases in Brazilian children. It was a retrospective study with 14,573 suspected CZS cases. The predictive model was developed using the XGBoost algorithm for confirmed, discarded, and under investigation CZS cases. Finally, SHAP was used to facilitate understanding and visualization of the interactions between the variables included in the model. The original article 2 aimed to verify the existence of spatial association using spatial analyses, through the Local Indicators of Spatial Association (LISA), of CZS with the outcomes of low birth weight and prematurity. It was a retrospective ecological study with 1,834 confirmed CZS cases. The original article 3 aimed to investigate the factors associated with mortality in Brazilian children with CZS. It was a nationwide retrospective study with 1,735 confirmed CZS cases. To assess the independent predictors of mortality, Hazard ratios (HRs) and their respective 95% CIs were estimated by Cox proportional hazards models, adjusted for the type and severity of congenital abnormalities. All analyses were performed with a significance level set at 5%. The result of the multianalysis approach allowed for the expansion and qualification of information about CZS in Brazil, the country most affected by the epidemic, from

different perspectives. By using machine learning, we developed an XGBoost model with high predictive capacity capable of assisting surveillance in the investigation, screening, and management process of cases. In the spatial analyses, we verified the local association of CZS with the outcomes of low birth weight and prematurity, contributing to the perspective of nutrition and regional vulnerabilities, highlighting the social aspect of the microcephaly epidemic that disproportionately affected the Northeast region, particularly in children at nutritional risk. Still from a nutritional and mortality perspective, the survival analysis advanced in verifying the increased risk of death in children with CZS and low birth weight. In conclusion, our findings reinforce the importance of vigilance towards CZS, with timely interventions that consider the social determinants of the Zika health-disease process and Congenital Zika Virus Syndrome, as well as comprehensive care from prenatal to the first thousand days of life.

Keywords: Zika virus. Arbovirus infections. Congenital Zika Syndrome. Survival analysis. Spatial analysis. Machine learning.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. População do estudo.	36
Quadro 1. Variáveis sociodemográficas maternas, da infecção, da gravidez, do recém-nascido e clínicas disponíveis no RESP – Microcefalia.	40
Artigo 1:	
Figura 1. Etapas de desenvolvimento do modelo preditivo.	57
Figura 2. Ranqueamento médio entre os algoritmos.	65
Figura 3. Gráfico de importância SHAP ordena a importância das variáveis na previsão do modelo.	66
Figura 4. Painel de dependência SHAP.	68
Figura 5. Confiança do modelo na classificação dos casos em investigação	69
Material complementar 1. Atributos restantes após seleção de acordo com a equipe de pesquisadores e a literatura., bem como estudo aprofundado do conjunto de dados.	75
Material suplementar 2 – Gráfico radar da diferença entre as variáveis na classificação dos casos de SCZ.	76
Artigo 2:	
Figura 1. Associação espacial da incidência de SCZ, LISA univariada.	82
Figura 2. Associação espacial entre incidência de SCZ e baixo peso ao nascer, LISA bivariada.	83
Figura 3. Associação espacial entre incidência de SCZ e prematuridade, LISA bivariada.	84
Material suplementar 1 - Associação espacial entre incidência de SCZ, microcefalia na análise LISA bivariada.	91
Material suplementar 2 - Associação espacial entre incidência de SCZ, baixo peso ao nascer e prematuridade nos quatro quadrantes da análise LISA bivariada.	92
Artigo 3:	
	98

Figura 1. Gráfico acíclico direcionado da associação entre a síndrome congênita pelo Zika vírus e o óbito.

Figura 2. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de nascidos vivos com Síndrome Congênita pelo Zika vírus, segundo o tipo e gravidade das alterações congênitas, peso ao nascer e classificação do recém-nascido quanto a idade gestacional.

LISTA DE TABELAS

Artigo 1:

Tabela 1. Características sociodemográficas maternas, gestacionais e do recém-nascido com Síndrome Congênita pelo Zika vírus no Brasil de acordo com a classificação no RESP – Microcefalia. 61

Tabela 2. Avaliação do desempenho médio dos modelos de classificação em dados de base populacional de casos confirmados e descartados de SCZ. 63

Artigo 3:

Tabela 1. Características sociodemográficas maternas, da infecção, gestacionais e do recém-nascido sobreviventes e não sobreviventes com Síndrome Congênita pelo Zika vírus em sete anos de seguimento. 99

Tabela 2. HRs e IC95% para associação entre síndrome congênita pelo Zika vírus e mortalidade no Brasil. 2015 - 2021. 103

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BPN - Baixo peso ao nascer

CD - Distância Crítica

CNS - Conselho Nacional de Saúde

COVID-19 - Coronavirus SARS-CoV - 2

CPU - Unidade Central de Processamento

Curva ROC - Receiver Operating Characteristic Curve

CV - Validação cruzada

CZS – Congenital Zika Syndrome

DAG - Gráfico acíclico direcionado

DATASUS - Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DNPM - Desenvolvimento neuropsicomotor

DT - Decision Tree

ESPII - Emergência de saúde pública de importância internacional

ESPIN - Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional

EUA - Estados Unidos da América

GB - Gigabyte

HR - Hazard Ratio

IC95% - Intervalo de confiança no nível 95%

LB - Live births

LISA - Local Indicators of Spatial Association

LR - Logistic Regression

MM - Min-Max

MS - Ministério da Saúde

MS - Ministério da Saúde

NB - Gaussian Naïve Bayes

NV - Nascidos vivos

ODS - Objetivo de Desenvolvimento Sustentável

OHE - One-Hot

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

OR - Odds ratio

PC - Perímetro cefálico
PRE – Precisão
RAM - Random Access Memory
RCIU - Restrição de crescimento intrauterino
REC – Recall
RESP- Microcefalia - Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia
RF - Random Forest
RNA - Ácido ribonucleico
RT-PCR - Reverse transcription polymerase chain reaction
SCZ - Síndrome Congênita pelo Zika vírus
SHAP - Shapley Additive exPlanations
SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SMOTENC - Synthetic Minority Over-sampling Technique for Nominal and Continuous
SNC - Sistema Nervoso Central
SPE – Especificidade
SUS – Sistema único de Saúde
SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde
UFV - Universidade Federal de Viçosa
UTIN - Unidades de terapia intensiva neonatal
XGB - XGBoost
Z - Z-score
ZIKV - Zika vírus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Zika vírus e a emergência em saúde pública	19
2.2 Síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ)	21
2.3 Baixo peso ao nascer e prematuridade em crianças com SCZ	25
2.4 Mortalidade em crianças com SCZ	27
2.5 Vigilância, informação e sistemas computacionais no Brasil	28
3 JUSTIFICATIVA	31
4 OBJETIVOS	33
4.1 Objetivo geral	33
4.2 Objetivos específicos	33
5 METODOLOGIA	34
5.1. Caracterização do estudo	34
5.2. População	34
5.2.1 População do artigo 1: Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de Aprendizado de Máquina: um estudo de base populacional	36
5.2.2 População do artigo 2: Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial ...	36
5.2.3 População do artigo 3: Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência	36
5.3. Aspectos éticos	37
5.4. Definição de termos relevantes para a pesquisa	37
5.5. Definição das variáveis e seus indicadores	
5.6. Tratamento e análise dos dados de cada artigo	40
5.6.1 Tratamento e análise dos dados do artigo 1: Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de Aprendizado de Máquina: um estudo de base populacional	40

5.6.2 Tratamento e análise dos dados do artigo 2: Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial	41
5.6.3 Tratamento e análise dos dados do artigo 3: Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência	42
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
7. RESULTADOS.....	49
7.1 Artigo 1: Classificação da Síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de Aprendizado de Máquina: um estudo de base populacional.....	50
7.2 Artigo 2: Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial	74
7.3 Artigo 3: Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência	90
8. CONTRIBUIÇÕES DA TESE PARA A SOCIEDADE/COMUNIDADE, SERVIÇOS DE SAÚDE E GESTÃO	110
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	111
10. FINANCIAMENTO	113
APÊNDICE A - Primeiro infográfico: Síndrome Congênita pelo Zika vírus: baixo peso ao nascer e prematuridade	114
APÊNDICE B - Segundo infográfico: Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus	115
APÊNDICE C - Terceiro infográfico: Mortalidade de crianças brasileiras com Síndrome Congênita pelo Zika vírus.	116

1. INTRODUÇÃO

A propagação do Zika vírus (ZIKV) na América Latina e Caribe acarretou uma situação epidemiológica alarmante. A partir de 2015, altas incidências de microcefalia foram registradas, inicialmente na região Nordeste do Brasil, com a suspeita de associação com a infecção pelo ZIKV durante a gestação (BRASIL, 2021a). Posteriormente, confirmou-se essa associação com a microcefalia e observou-se que estava associada a outras alterações congênitas, e não somente com a microcefalia, denominando-se de Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) (TEIXEIRA et al., 2020).

Dessa forma, a SCZ é conceituada como um conjunto de alterações cerebrais e neurológicas congênitas, além de alterações visuais, auditivas e neuropsicomotoras em indivíduos com exposição intrauterina ao ZIKV (LINDEN et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2020). Após a confirmação da associação entre o ZIKV e a ocorrência de alterações congênitas em nascidos vivos (NV) no Brasil, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) e posteriormente Internacional (ESPIL), visto a capacidade de dispersão impressionante do ZIKV e as associações com síndromes neurológicas e malformações congênitas (RASMUSSEN et al., 2016; LOWE et al., 2018; ALBUQUERQUE et al., 2018).

No Brasil, entre 2015 e 2020, foram confirmados pelo Ministério da Saúde (MS) no sistema RESP-Microcefalia, 3.577 casos de SCZ e 2.890 casos permaneciam em investigação. Dentre os casos confirmados para SCZ, 1.880 recém-nascidos e crianças recebiam atendimento na atenção primária, e desses, 56,4% também recebiam atendimento na atenção especializada (BRASIL, 2021b). Mesmo com o fim da emergência declarada em novembro de 2016, o ZIKV e suas consequências associadas continuam a ser um desafio significativo para a saúde pública que exige ação intensa, visto que o impacto da infecção por ZIKV durante a gestação ainda não é totalmente conhecido (ARAÚJO et al., 2016) e o alto percentual de casos que permanecem em investigação compromete o conhecimento do real cenário epidemiológico da SCZ no Brasil (BRASIL, 2022a).

Estudos com os primeiros lactentes com SCZ demonstraram que a curto prazo, as crianças com SCZ apresentam risco aumentado de convulsões, disfagia, distúrbios

respiratórios, de sono e comportamento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), em especial de linguagem e motor, com diminuição gradual da hiperexcitabilidade e irritabilidade, além da necessidade de cuidados intensivos neonatais com admissão em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), passando muitas vezes por reinternações (LOFTIN et al., 2010; LEAL et al., 2016).

Além disso, lactentes expostos ao ZIKV e com perímetro cefálico (PC) normal ao nascimento podem evoluir para microcefalia pós-natal ou hidrocefalia, evidenciando a complexidade dessa infecção e que recém-nascidos com PC normal ou sem alterações significativas ao nascer devem ser acompanhados com atenção (FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016), pois casos leves da SCZ, sem malformações detectáveis ao nascer, também podem ter sido subnotificadas no sistema (COSTA et al., 2020). Tais malformações congênitas repercutem no crescimento e desenvolvimento dos fetos que apresentam alta porcentagem de desfechos desfavoráveis, como o baixo peso ao nascer e a prematuridade.

No período de 2015 a 2020, 4,8% dos NV confirmados com SCZ nasceram com muito baixo peso (< 1.500g) e 31,7% com baixo peso (1.500g a 2.499g). Além do impacto no peso ao nascer, 19,9% nasceram prematuros (< 37 semanas de gestação) (BRASIL, 2021b). Além do risco de morbimortalidade em crianças prematuras e com baixo peso ao nascer ser maior, as evidências sugerem que, crianças com SCZ têm até 11 vezes mais chances de morrer em comparação com crianças sem a síndrome até o terceiro ano de vida, tendo como principal causa do óbito a presença de anomalias congênitas.

Em relação a espacialização dos casos de SCZ, estudos têm demonstrado que o Nordeste foi o ponto de introdução e dispersão do Zika vírus no Brasil (PAIXÃO et al., 2022a). Estudos nessa região, principalmente em Pernambuco, relatam a susceptibilidade desse território às arboviroses, por se tratar de áreas marcadas por grande desigualdade social e precárias condições de abastecimento de água e saneamento básico, precisando a população armazenar constantemente água em suas casas. Tais condições favorecem a proliferação do mosquito vetor, o *Aedes aegypti* (CRUZ; CUNHA; GALINDO, 2020).

Ainda não se conhece completamente o espectro e as consequências a longo prazo dessa síndrome para a saúde, nutrição e expectativa de vida das crianças acometidas, mas sabe-se que crianças prematuras são mais vulneráveis a lesões cerebrais, paralisia e sequelas neurológicas, principalmente devido à formação do

cérebro fetal, cujo período crítico ocorre nas últimas seis semanas de gestação. Assim, o nascimento prematuro pode comprometer o crescimento e desenvolvimento cerebral (LOFTIN et al., 2010), que atrelado ao neurotropismo do ZIKV, pode ser ainda mais severo, pois a prematuridade, assim como o baixo peso ao nascer, são fatores de risco prejudiciais ao desenvolvimento infantil e influenciam negativamente o potencial de plasticidade do desenvolvimento (RIBEIRO et al., 2015; BRASIL, 2016a)

Ademais, a deficiência intrauterina de nutrientes e o suprimento alimentar excessivo nas fases mais precoces da vida pode gerar alterações endócrinas, como a resistência à insulina e à leptina, que favorece o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade. No entanto, intervenções adequadas nos primeiros anos de vida, a partir da oferta nutricional adequada, tem na plasticidade e no *catch-up growth* a possibilidade de reprogramação fenotípica, reduzindo, assim, o risco de obesidade ao longo da vida (RIBEIRO et al., 2015).

Tendo em vista os riscos de morbimortalidade que podem acometer as crianças com SCZ, principalmente as nascidas com baixo peso e as prematuras, urge a necessidade de produção do conhecimento sobre os fatores associados à SCZ. Esse panorama está em consonância com as metas da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre a Década de Ação das Nações Unidas pela Nutrição (2016-2025) (BOCCHI et al., 2019) por obter medidas objetivas sobre o baixo peso ao nascer e prematuridade, constituindo esforços primários e de responsabilidade governamental para elaboração de políticas públicas que permitam reduzir as desigualdades sociais em resposta coordenada das ações de vigilância e atenção à saúde na prevenção de agravos futuros e morbimortalidade de populações vulneráveis à doenças emergentes e negligenciadas, como a Zika.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Zika vírus e a emergência em saúde pública

O Zika vírus (ZIKV) é membro da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivírus* e uma arbovirose emergente (PINTO JUNIOR et al., 2015). A transmissão para os humanos

ocorre por meio de artrópodes, especialmente mosquitos do gênero *Aedes*, como o *A. aegypti* (FARIA et al., 2016), e o *Aedes albopictus* (CHOUIN-CARNEIRO et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). No entanto, no Brasil, a única espécie comprovadamente responsável por sua transmissão é o *Aedes aegypti* (BRASIL, 2022a).

O ZIKV, que recebe esse nome por causa da floresta de Zika em Uganda, local em que foi isolado pela primeira vez em 1947 (SAMPAIO et al., 2019), é transmitido para o homem durante a hematofagia do seu principal vetor, o *A. aegypti*, presente em regiões tropicais e subtropicais como o Brasil. Posteriormente descobriu-se que a transmissão também pode ocorrer na ausência do mosquito vetor, como a transmissão perinatal, sexual e um baixo risco para infecções por ZIKV através de transfusão sanguínea (CAUCHEMEZ et al., 2016; SANTOS, 2017; SHARMA et al., 2018).

O surto de ZIKV no Brasil alertou autoridades de saúde pública nacionais e internacionais sobre as evidências de que tal infecção estaria causando alterações no feto, como malformações do sistema nervoso, com achados de microcefalia grave e outros distúrbios neurológicos (STEFANIK et al., 2018). Além disso, diante da concomitante circulação do vírus da dengue e Chikungunya e por compartilharem diversos sinais clínicos semelhantes com a infecção pelo ZIKV, a investigação e confirmação dos casos suspeitos pode ser dificultada, levando a um inadequado manejo da doença e consequentemente aumento das formas graves e óbitos (CASALE et al., 2018; BRASIL, 2022a).

Salienta-se que a maioria dos casos de infecções pelo ZIKV em seres humanos é assintomática e aproximadamente 20% de pacientes sintomáticos apresentam sintomas leves, como febre, artralgia, mialgia e erupções cutâneas (STEFANIK et al., 2018). A infecção causada pelo ZIKV foi considerada uma doença benigna até outubro de 2015, quando um aumento acentuado no número de neonatos nascidos com microcefalia, uma condição rara associada ao desenvolvimento cerebral incompleto, foi observada primeiramente nos serviços de saúde do Nordeste do Brasil e, posteriormente, em outros estados, como Rio de Janeiro.

O surgimento da hipótese de associação entre essa infecção durante a gestação e a ocorrência de microcefalia por especialistas do Recife, fez com que o Ministério da Saúde (MS) do Brasil estabelecesse a notificação compulsória da microcefalia (BESNARD; MALLETT, 2015; CAUCHEMEZ et al., 2016; SANTOS, 2017). Após essa

primeira hipótese, no final do ano de 2015, o MS declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) , e no início de 2016, a OMS declarou a Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), confirmando-se posteriormente a relação causal entre a infecção pelo Zika vírus e a ocorrência de microcefalia em bebês (RASMUSSEN et al., 2016; LOWE et al., 2018; ALBUQUERQUE et al., 2018).

Mesmo com o fim da emergência de saúde pública, a ocorrência de casos prováveis de Zika em 2022 vem aumentando. O mosquito vetor encontra perfeitas condições para sua reprodução no Brasil, além da ineficiência das ações de vigilância, prevenção e controle do *Aedes aegypti*, que se restringem ao seu combate e negligenciam os determinantes sociais do processo saúde-doença do Zika e da Síndrome Congênita pelo Zika vírus (FREITAS, 2018).

Em 2022, os casos prováveis de Zika aumentaram 5,9% e 66,6%, em relação a 2019 e 2021, respectivamente. De janeiro a meados de outubro de 2022 foram registrados 9.882 casos prováveis de Zika no Brasil, correspondendo a uma taxa de incidência de 4,6 casos por 100 mil habitantes. Nesse mesmo período, foram confirmados 340 casos em gestantes (BRASIL, 2022c).

2.2 Síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ)

A circulação do Zika vírus no Brasil modificou o cenário epidemiológico de manifestações neurológicas (BRASIL, 2017). Com o reconhecimento da causalidade entre a infecção pelo ZIKV durante a gestação e o aparecimento de malformações, principalmente no sistema nervoso fetal, confirmava-se a infecção congênita pelo ZIKV. Diante da diversidade e gravidade dos sinais e sintomas apresentados pelos bebês com exposição intrauterina ao ZIKV, especialistas denominaram essa infecção congênita como Síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ) (TEIXEIRA et al., 2020).

As infecções congênitas podem ser assintomáticas ao nascimento ou com manifestações clínicas precoces ou tardias, com envolvimento multissistêmico e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Algumas alterações podem tornar-se evidentes anos depois, comprometendo a cognição na idade escolar, ou com outros prejuízos mais tardios, relacionados ao neurotropismo do ZIKV. No

entanto, esse mecanismo ainda não é totalmente compreendido (CUNHA et al., 2016; DEHLENDORF et al., 2017).

Ainda sobre essas alterações manifestas no início da vida ou tardiamente, a análise dos resultados encontrados frente a infecção pelo ZIKV durante os diferentes períodos de gestação aponta um amplo espectro de alterações congênitas, com manifestações neurossensoriais, além da presença de convulsões; distúrbios de deglutição, como a disfagia; distúrbios respiratórios, do sono e comportamento; atraso do DNPM, principalmente, linguagem e motor, com diminuição gradual da hiperexcitabilidade e irritabilidade (BRASIL et al., 2016b; FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016).

Um estudo realizado no Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), um centro de referência obstétrica, perinatal e pediátrica de alto risco que acompanha um grande número de casos de crianças com exposição pré-natal ao ZIKV no Rio de Janeiro, encontrou uma alta frequência de atraso no neurodesenvolvimento em crianças normocefálicas (sem microcefalia). Aproximadamente 68% dessas crianças apresentaram anormalidades neurológicas no exame físico, 30% tiveram resultados anormais de neuroimagem e 57% tiveram déficit de crescimento devido a repercussões neurológicas, como disfagia, deglutição alterada e sucção alterada que levaram à má alimentação (CRANSTON et al., 2020).

Assim, a SCZ é caracterizada por um conjunto de alterações na formação, principalmente do Sistema Nervoso Central (SNC) fetal, que resulta em danos graves, entre eles calcificações intracranianas, volume cerebral diminuído e a microcefalia, má-formação medida pelo PC, causada pela infecção materna pelo ZIKV (LINDEN et al., 2017). Dessa forma, a microcefalia não é determinante da SCZ, é um sinal, que dentre outros sinais e sintomas, como alterações neurológicas, motoras, auditivas e oculares integram um conjunto de alterações que caracterizam a SCZ (TEIXEIRA et al., 2020).

Diante da necessidade de notificação imediata de casos suspeitos de microcefalia e, ou alterações congênitas associados à infecção pelo ZIKV, ao Ministério da Saúde, foi desenvolvido, nesse contexto de emergência, um formulário online denominado de Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia). Desde então, entre 2015 e 2020, foram notificados no RESP-Microcefalia, 3.577 casos suspeitos de SCZ e 2.890 casos permaneciam em investigação. Dentre os casos confirmados para SCZ, 1.880 recém-nascidos e crianças recebiam atendimento na

atenção primária, e desses, 56,4% também recebiam atendimento na atenção especializada (BRASIL, 2021b).

De acordo com Van der Linden et al. (2016) em seu estudo que descreve 13 bebês nascidos no Brasil de outubro de 2015 a janeiro de 2016 com infecção congênita pelo ZIKV sem microcefalia ao nascer, alguns lactentes podem apresentar PC normal ao nascimento e, posteriormente, evoluir para casos de microcefalia pós-natal ou hidrocefalia, cuja manifestação expressa em macrocefalia. Esses achados enfatizam a necessidade de acompanhamento desse grupo sem alterações significativas, não se restringindo somente ao período pré-natal, pois posteriormente podem apresentar alterações clínicas ainda não descritas.

A epidemia brasileira esclareceu a relação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia e outras malformações congênitas do SNC, pois uma parcela expressiva da população foi atingida e até então não se conhecia os efeitos teratogênicos dessa infecção (KRAUER et al., 2017). Além disso, foram criadas plataformas específicas para notificação compulsória dos casos atreladas a outros sistemas de informação existentes no país (LOWE et al., 2018).

No período mais crítico da epidemia, entre 2015 e 2016, a incidência de microcefalia chegou a 6-8 casos a cada 10 mil NV. Como comparativo, entre 2010 e 2014, essa mesma incidência não chegava a 1 caso por 10 mil NV. A partir de 2017 a incidência de microcefalia regrediu no país, porém ainda era superior a incidência antes da epidemia, quase 2 casos/10 mil NV (BRASIL, 2021a).

Honein et al. (2017) estimaram a incidência de defeitos congênitos após a infecção materna pelo ZIKV utilizando o registro de gravidez dos Estados Unidos da América (EUA), no período de janeiro a setembro de 2016. Foram observados neste estudo que, entre as 442 gestações concluídas com evidência laboratorial de infecção recente por ZIKV, 6% (IC95%: 4-8%) de fetos ou lactentes apresentaram defeitos congênitos associados a esta enfermidade. Além disso, observou-se que a incidência de defeitos congênitos foi semelhante, independentemente de a infecção materna ser sintomática ou assintomática, e que 69,2% dos fetos e lactentes afetados tinham microcefalia. Outras anormalidades cerebrais relatadas incluíram calcificações intracranianas, anormalidades do corpo caloso, formação cortical anormal, atrofia cerebral, ventriculomegalia hidrocefalia e anormalidades cerebelares.

Ainda há muitas outras lacunas a respeito da SCZ, já que nem todas as gestantes infectadas deram à luz a bebês infectados e com alterações neurológicas.

Além disso, os casos identificados são afetados em diferentes graus de severidade e em qualquer trimestre da gestação. Isso implica que pode haver vários graus de SCZ, sendo influenciados por características genéticas e étnicas, porém ainda são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos envolvidos nessa relação (WIWANITKI, 2016).

O efeito devastador da infecção pelo ZIKV na saúde fetal não se limita ao início da gestação, pois danos cerebrais podem ocorrer em qualquer trimestre. Além disso, recém-nascidos com exames pós-natais normais podem ter um início mais tardio dos efeitos da infecção congênita. Essas descobertas enfatizam a urgência no planejamento de políticas públicas que transformem a atual abordagem para uma vigilância global das necessidades das crianças e das famílias afetadas pela SCZ, tendo em vista os desafios de monitorar e documentar adequadamente os efeitos adversos em fetos e bebês (HONEIN; JAMIESON, 2016).

Orientações atualizadas e a avaliação contínua das crianças com a SCZ são necessárias, mas ainda se apresentam como limitações pela ausência de acompanhamento nos sistemas de notificação, pela extensão territorial do país, pela necessidade de melhores estimativas do nível de risco da infecção pelo ZIKV e da identificação de outros potenciais fatores de risco (HONEIN; JAMIESON, 2016).

Diante do exposto, o reconhecimento de que a infecção pelo ZIKV durante a gravidez pode causar microcefalia e anormalidades cerebrais graves, e as evidências crescentes de sua associação com outros defeitos congênitos têm potencial semelhante para transformar a abordagem à vigilância em saúde global. A infecção durante a gravidez traz consigo inúmeros desafios relacionados ao monitoramento e documentação adequados dos efeitos adversos em fetos e bebês, sendo um caminho que ainda precisa ser melhor descoberto e estudado (LESSER; KITRON, 2016; LINDEN et al., 2017; NUNES; PIMENTA, 2016).

Além disso, há carências quanto a garantia da continuidade da assistência às crianças com SCZ por meio da gestão do cuidado, com ações de estimulação precoce, puericultura, e maior articulação da atenção primária à saúde com atenção especializada na identificação de riscos e prognóstico da doença (BARRETO, et al 2016; FREITAS, 2018).

Assim como em outros países em desenvolvimento, conviver atualmente com consecutivos agravos à saúde decorrentes da coexistência de doenças infecto-parasitárias e crônico-degenerativas, além das doenças tropicais negligenciadas,

emergentes e reemergentes é um dos maiores desafios para as políticas públicas (CARMO, 2020). Nesse sentido, as políticas públicas devem ser construídas visando o enfrentamento das epidemias a longo prazo, com impacto real sobre os determinantes sociais do processo saúde-doença das doenças negligenciadas, que atinge populações mais pobres e periféricas, perpetuando um ciclo de pobreza e doenças, e aprofundado as desigualdades sociais existentes (FREITAS, 2018; MOURÃO, 2020).

Desse modo, países como o Brasil, que possuem o vetor disseminado pelo seu território, devem considerar os efeitos congênitos provocados pela infecção pelo ZIKV e se prepararem para as demandas de ações voltadas à saúde clínica, pública e aspectos ambientais, sociais e educacionais. Destaca-se que a infecção por ZIKV precisa ser acompanhada com cuidado na infância a fim de detectar qualquer consequência ou deficiência desenvolvida tardiamente (HONEIN; JAMIESON, 2016).

Dada a gravidade da infecção por ZIKV, com implicações severas de grande impacto na morbimortalidade, grupo populacional de maior vulnerabilidade biológica e social, a comunidade internacional tem buscado novas formas de detecção, avaliação, monitoramento, acompanhamento e resposta à infecção materna pelo ZIKV e suas consequências. Essas ações têm ocorrido, principalmente, no âmbito da vigilância em saúde, da assistência materno-infantil, do controle vetorial, da mobilização social, da comunicação de risco, dos sistemas de informação e da capacidade de investigação epidemiológica de campo (TEIXEIRA et al., 2016).

2.3 Baixo peso ao nascer e prematuridade em crianças com SCZ

O baixo peso ao nascer (BPN) e a prematuridade são fatores de risco associados à morbimortalidade infantil (BURIOL et al., 2016). Além do comprometimento do crescimento e desenvolvimento infantil, o BPN também está associado a condições crônicas na vida adulta (BLENCOWE et al., 2019). Essa influência no crescimento ocorre desde a fase pré-natal, na qual a gestante pode ter o seu estado nutricional comprometido, representando risco para retardo do crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso ao nascer, sendo estes, aspectos importantes na avaliação do crescimento na infância (FONSECA, 2015; MONTEIRO et al., 2016).

O peso ao nascer reflete as condições nutricionais do recém-nascido e da gestante, sendo considerado indicador apropriado de saúde individual. Estudos apontam peso ao nascer inferior a 2.500g, independentemente da causa desencadeante, como um fator de risco associado a mortes perinatais e um dos principais indicadores de risco para o crescimento pós-natal (BRASIL, 2002). Em geral, o BPN pode contribuir para o déficit de crescimento pela dificuldade da amamentação dessas crianças, tornando-as mais vulneráveis à ocorrência de doenças frequentes, repetidas e prolongadas (SILVA, 2012).

Sabe-se que o BPN e a prematuridade possuem múltiplas causas, mas estudos apontam que tais desfechos são mais frequentes em crianças com SCZ (RODRIGUES, 2020). Carvalho-Sauer e colaboradores (2019) encontraram em seu estudo que a incidência de baixo peso ao nascer é quatro vezes maior em crianças com SCZ do que em outros recém-nascidos sem SCZ. Também observaram que a prematuridade, o parto cesáreo, mãe de raça/cor parda, solteira e de baixa escolaridade estão associados ao baixo peso ao nascer em crianças com SCZ.

Entre os anos de 2015 a 2020, 4,8% dos NV confirmados com SCZ nasceram com muito baixo peso (< 1.500g) e 31,7% com baixo peso (1.500g a 2.499g) no Brasil. Além do impacto no peso ao nascer, 19,9% nasceram prematuros (< 37 semanas de gestação) (BRASIL, 2021b). Outros estudos encontram frequências similares aos dados registrados no RESP – Microcefalia. No Tocantins, por exemplo, Rodrigues e colaboradores (2020) encontraram 22,8% de prematuros e 20% de baixo peso ao nascer em casos prováveis de infecção pelo ZIKV. No Rio de Janeiro, crianças com exposição intrauterina ao ZIKV, 33% nasceram com baixo peso e 15,3% eram prematuros (CRANSTON et al., 2020).

Outros fatores importantes são: condições socioeconômicas maternas e a gravidade das alterações congênitas. Além disso, sexo do recém-nascido, ganho de peso e ingestão calórica da mãe durante a gravidez, tabagismo, consumo de álcool durante a gravidez e o peso da mãe no parto são outros fatores associados ao baixo peso ao nascer e prematuridade encontrados na literatura, além das condições ambientais e de assistência pré-natal e no parto (BLENCOWE et al., 2019), mas que ainda não estão totalmente esclarecidos para crianças com SCZ.

Diante do exposto, torna-se importante a investigação de fatores que influenciam no baixo peso ao nascer e prematuridade em crianças com SCZ, a fim de corrigir e intervir oportunamente na prevenção de doenças associadas à má-nutrição desde a

infância até sua vida adulta, como as doenças crônicas não transmissíveis (SAWAYA, 2006; FONSECA, 2015; MONTEIRO et al., 2016).

2.4 Mortalidade em crianças com SCZ

Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o ZIKV ao feto. Essa infecção congênita pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou malformações congênitas (ALBUQUERQUE et al., 2018; BRASIL, 2022a). No Brasil, as malformações congênitas são a segunda principal causa de mortalidade perinatal e neonatal, e são responsáveis, em grande parte, pela incapacidade infantil (BRASIL, 2021a).

Entre 2015 – 2020, ocorreram 69 abortos confirmados com SCZ e, dentre os NV confirmados com SCZ, 493 (14,4%) vieram a óbito e tinham, em média, 11,4 meses de idade (BRASIL, 2021b). No mesmo período, do total de óbitos confirmados com SCZ, 38,7% nasceram prematuros (< 37 semanas), 39,6% nasceram com baixo peso (< 1.500g) e 17,5% nasceram com muito baixo peso (BRASIL, 2021b).

Quadros de deficiências decorrentes de alterações neurológicas normalmente estão associados a diversos problemas relacionados à maior ou menor facilidade de alimentação. Entre as crianças que apresentam infecções congênitas e com malformações do sistema nervoso central, são frequentes as dificuldades na coordenação motora-oral, na deglutição e na sucção, na coordenação de ambas com a respiração, refluxo gastroesofágico, além de inapetência (BRASIL et al., 2016b), o que influencia decisivamente o estado nutricional, o crescimento e o desenvolvimento infantil, aumentando os riscos de morbimortalidade (ONOFRE, 2015).

No entanto, ainda são poucos os estudos que abordam a mortalidade em crianças com SCZ. Costa e colaboradores (2020) encontraram uma taxa de letalidade de 10% (IC 95% 9,2–10,7) entre casos de microcefalia congênita relacionada à síndrome pelo Zika no Brasil. Também nesse estudo, o óbito foi associado ao baixo peso ao nascer (OR = 2,15; IC 95% 1,63–2,83) e muito baixo peso ao nascer (OR = 3,77; IC 95% 2,20–6,46); prematuridade com 32 – 36 semanas gestacionais (OR = 1,65; IC 95% 1,21–2,23), e Apgar < 7 no 1º minuto (OR = 5,98; IC 95% 4,46–8,02) e 5º minuto (OR = 4,13; IC 95% 2,78–6,13) (COSTA et al., 2020).

Outro estudo publicado recentemente, sobre a mortalidade entre crianças nascidas vivas com síndrome congênita pelo Zika em comparação com crianças sem

a síndrome, encontrou que crianças com SCZ têm até 11 vezes mais chances de morrer em comparação com crianças sem a síndrome até o terceiro ano de vida. Além disso, a mortalidade por anomalias congênitas como causa do óbito é duas vezes mais comum em crianças com SCZ. Outras causas como doenças infecciosas e parasitárias também estão entre as principais causas de morte em crianças com SCZ em comparação com crianças sem a síndrome. E após 1 ano de vida, as causas relacionadas ao sistema nervoso central passam a aumentar muito em comparação às crianças sem SCZ (PAIXÃO et al., 2022a).

Apesar de escassos, os dados sobre mortalidade e seus fatores associados em crianças com SCZ fornecem informações valiosas sobre o impacto da infecção pelo ZIKV durante a gestação, reforçando a necessidade de estudos e hipóteses que ampliem o conhecimento sobre os efeitos da SCZ na mortalidade neonatal e infantil, contribuindo assim para o desenvolvimento de ações mais efetivas de promoção da saúde, que fazem parte do arcabouço do Sistema único de Saúde (SUS), e que devem permear as políticas públicas de enfrentamento do Zika vírus.

2.5 Vigilância, informação e sistemas computacionais no Brasil

A vigilância em saúde é considerada uma área estratégica do SUS por atuar na prevenção e controle de riscos, agravos e eventos de importância para a saúde pública, como na ocorrência de surtos e epidemias. Um exemplo foi o surto de Zika vírus (ZIKV), em 2015, que alterou o padrão clínico epidemiológico da doença em decorrência do seu potencial de dispersão e gravidade, devido às associações com síndromes neurológicas e malformações congênitas, demandando ações de vigilância da Síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ) (LINDEN et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2020).

No Brasil, o acompanhamento e busca ativa dos casos suspeitos de microcefalia e, ou alterações congênitas associadas à infecção pelo ZIKV é de responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Nessa perspectiva, para dar continuidade ao processo de vigilância, foi criada, em 2019, uma unidade técnica de vigilância de anomalias congênitas e da Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) (BRASIL, 2020a).

A vigilância dos casos suspeitos de infecção pelo ZIKV começa pela sua notificação nos sistemas de informação. Os casos suspeitos em gestantes são

notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Já os casos suspeitos microcefalia e, ou alterações congênitas associados à infecção pelo ZIKV envolvendo fetos, recém-nascidos, crianças, abortos e natimortos, são notificados no Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP -Microcefalia) (BRASIL, 2022c).

Porém ainda existem outros dois sistemas de informação em saúde envolvidos na vigilância de anomalias congênitas e, possivelmente, da SCZ, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). O SINASC coleta os dados sobre o nascimento, e, portanto, são registrados os casos de anomalias congênitas ao nascer independente da etiologia, e o SIM que coleta os dados da declaração de óbito, e pode captar informações de alterações congênitas tardias de casos que evoluíram ao óbito (BRASIL, 2020b).

Após a notificação, os casos suspeitos são acompanhados pela vigilância, que publica periodicamente boletins da situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, com análises dos dados dos sistemas de informação, a fim de comunicar o risco e informar a população e as autoridades (BRASIL, 2020b). Nesse sentido, a partir desses sistemas e boletins gera-se um grande volume de dados e informações sobre a SCZ no Brasil.

Porém, diante da importância dos dados secundários, somente a implantação desses sistemas não é suficiente. São necessários esforços para que se amplie a utilização dessas informações para subsidiar ações prioritárias, com a incorporação de indicadores de qualidade, monitoramento e avaliação dos programas e estratégias de saúde, a fim de guiar políticas públicas e melhorar a gestão do cuidado e da assistência às gestantes e crianças com alterações congênitas.

Uma alternativa cada vez mais utilizada na área da saúde é a utilização de algoritmos de aprendizado de máquina, um ramo da inteligência artificial (IA), capaz de desenvolver modelos de predição e classificação diante do grande volume e heterogeneidade dos dados dos sistemas de informação (PAIXÃO et al., 2022b). A maioria das técnicas usadas em sistemas computacionais visa reconhecer padrões e identificar, com maior assertividade e eficiência, fatores de risco de desfechos desfavoráveis, como a SCZ. Apesar das limitações no uso dessas ferramentas, como exigência de recurso computacional e interpretação dos resultados restrita aos dados de treinamento, essas ferramentas auxiliam a tomada de decisão da vigilância por contribuir no poder discriminatório e explicabilidade diante das interações entre as variáveis presentes no sistema de informação. Assim, o modelo final apresenta

relevância prática, podendo levar a novos insights e hipóteses, além de otimizar o processo de investigação e apoiar a tomada de decisão quanto ao rastreamento e gerenciamento oportuno dos casos (HILTON et al., 2020)

Nesse aspecto, reforça-se a importância dos dados provenientes dos sistemas de informação para elaboração de políticas de saúde e da assistência materno-infantil, e por isso a preocupação com a sua qualidade. Observa-se uma carência de informações e conseqüentemente, fragilidade nas etapas seguintes de análise, tomada de decisão e informação para ação. A qualificação dos serviços de saúde começa com a qualificação da informação gerada. Portanto, esforços devem ser tomados para aumentar a completude dos dados e diminuir a subnotificação nos sistemas de informação (BRASIL, 2021c).

Outra condição para a melhoria da assistência e cuidado pré-natal, parto, pós-parto e puericultura é a organização dos pontos da rede de atenção à saúde, com intercâmbio de informações entre a vigilância, a atenção primária à saúde e a atenção especializada. A atenção integral às crianças com SCZ exige a formulação de ações integradas e, apesar dos avanços e compromissos internacionais, as doenças negligenciadas persistem como grave problema de saúde pública, com impacto maior em populações vulneráveis e que vivem em condições de vida precárias, perpetuando o ciclo da má-nutrição – infecção – pobreza, com repercussão cada vez maior na mortalidade infantil (BRASIL, 2021c).

3 JUSTIFICATIVA

O surto de Zika e suas complicações suscita um conjunto de questões relacionadas aos desafios da sociedade. Mais que impacto para a saúde pública, a SCZ causou um impacto social, perdas e dificuldades, com consequências sociais e econômicas alarmantes, exacerbando as desigualdades preexistentes e negligenciadas.

Em novembro de 2022, completou-se 7 anos desde a declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN). Porém, passados esses anos e o fim da ESPIN, novos casos de SCZ continuam ocorrendo no Brasil. Embora a incidência esteja menor, e o cenário epidemiológico de pandemia da COVID-19, tenha desviado a atenção das arboviroses, o que comprometeu a notificação e investigação dos casos, o Zika vírus e suas consequências permanecem uma ameaça concreta a novos surtos da doença.

Diante da negligência governamental, política, social e epidemiológica em torno da infecção pelo Zika vírus e da Síndrome Congênita, este estudo justifica-se por abordar aspectos da saúde neonatal e de puericultura de uma doença negligenciada e ainda pouco conhecida, mas que apresenta repercussões graves e consequências econômicas, sociais e de saúde na população infantil.

Nesse sentido, há que se estar atento para a potencialidade de danos à saúde em crianças com SCZ, indicando a importância da continuidade da assistência e cuidado integral ao longo do período de crescimento e desenvolvimento infantil, fase de maior vulnerabilidade ao neurotropismo do ZIKV. Além disso, esse estudo justifica-se pela necessidade de produção de conhecimento que possa preencher algumas lacunas e de relevância científica no campo da nutrição e doenças infecciosas negligenciadas, com interesse e aplicabilidade para os sistemas de saúde.

Destaca-se, assim, a importância deste estudo, que propõe uma investigação epidemiológica e espacial sobre a relação entre a SCZ e seus resultados adversos, principalmente quanto à prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade,

reconhecendo o impacto dos determinantes sociais e de maior vulnerabilidade nessa população, e utilizando para isso, um banco de dados de cobertura nacional, com informações confiáveis sobre a infecção pelo ZIKV, além de análises capazes de explorar o fenômeno estudado.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Realizar uma abordagem multianálises da Síndrome Congênita pelo Zika vírus e sua relação com baixo peso ao nascer, prematuridade e mortalidade em crianças brasileiras.

4.2 Objetivos específicos

- Desenvolver um modelo de classificação e predição dos casos de Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) em crianças brasileiras por meio de algoritmos de aprendizado de máquina (Artigo original 1).
- Analisar a distribuição espacial dos casos de Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) em crianças brasileiras e sua associação com baixo peso ao nascer e prematuridade (Artigo original 2).
- Avaliar os fatores associados à mortalidade de crianças brasileiras com Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) (Artigo original 3).

5 METODOLOGIA

5.1. Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico com abordagem quantitativa, a partir de dados secundários anonimizados oriundos do Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia (RESP- -Microcefalia), disponibilizados periodicamente na plataforma de dados abertos do DATASUS e acessíveis para tabulação pelo endereço eletrônico: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>.

5.2. População

A população incluída no estudo foram 14.573 casos suspeitos de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika notificados no sistema RESP – Microcefalia de todo o Brasil, nos anos de 2015 a 2021, entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 52/2021 (8/11/2015 a 31/12/2021), período referente ao início da notificação obrigatória no RESP-Microcefalia até a consolidação dos dados de 2021 (momento da coleta). A população total desse estudo está demonstrada na figura abaixo (Figura 1).

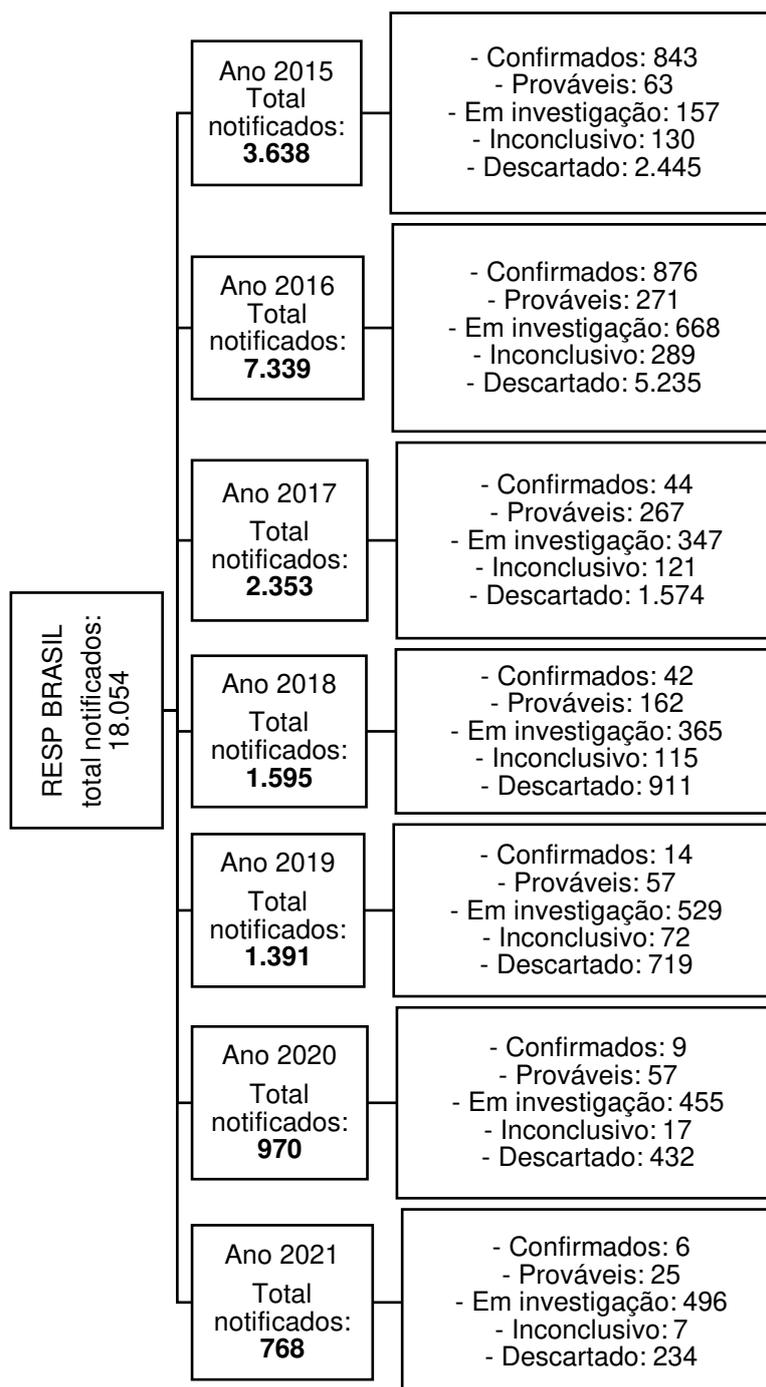


Figura 1. População do estudo.

Fonte: Elaboração própria

5.2.1 População do artigo 1: Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de Aprendizado de Máquina: um estudo de base populacional

Foram incluídos neste estudo 14.573 registros de casos suspeitos de SCZ, notificados no período entre 2015 e 2021 no Brasil. Dentre todos os registros, 1.834 casos foram confirmados para SCZ, 9.722 foram descartados e 3.017 permaneciam em investigação. Não foram incluídos os casos classificados como prováveis ou inconclusivos.

O critério de classificação final do caso como “confirmado” foi além da confirmação no sistema, ter a etiologia da infecção para Zika vírus. Já os casos descartados não cumpriram com os critérios de confirmação (resultado laboratorial específico e conclusivo para Zika, identificado em amostras do recém-nascido e/ou da mãe que apresentar dois ou mais sinais e sintomas (em exames de imagens ou clínicos) associados à infecção pelo ZIKV. E os casos em investigação apresentavam a classificação final como em investigação.

5.2.2 População do artigo 2: Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial

Foram incluídos neste estudo 1.834 casos confirmados de recém-nascidos e crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus em todo o Brasil, notificados no RESP - Microcefalia. Não foram incluídos os casos classificados como prováveis, em investigação, inconclusivos ou descartados.

5.2.3 População do artigo 3: Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência

Foram incluídos neste estudo todos os nascidos vivos (NV) registrados e classificados no RESP como confirmados para SCZ ($n = 1.834$), porém 22 NV não haviam o registro da data de nascimento. Os óbitos fetais e natimortos ($n = 77$) também foram excluídos. Após exclusões e perdas, identificamos 1.735 nascidos vivos elegíveis para o nosso estudo.

5.3. Aspectos éticos

O estudo dispensa aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) por se tratar de dados secundários de domínio público sem informações pessoais que permitam identificar os casos estudados (anonimizados). Assim, garantimos seu sigilo e fica dispensada a avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n ° 466, de 12 de dezembro de 2012.

5.4. Definição de termos relevantes para a pesquisa

O RESP - Microcefalia foi desenvolvido no contexto da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) pelo Brasil em 2015 para que casos suspeitos de microcefalias e, ou alterações do sistema nervoso central associados à infecção pelo Zika vírus fossem notificados imediatamente ao Ministério da Saúde.

Desde então, a vigilância da Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) ocorre a partir da notificação dos casos suspeitos registrados nesse sistema, a partir do preenchimento de um formulário eletrônico elaborado para notificação de todos os casos e óbitos suspeitos, envolvendo fetos, recém-nascidos, crianças, abortos e natimortos.

Quanto à notificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ), considera-se casos suspeitos para fins de entrada no RESP-Microcefalia, todos os fetos, recém-nascidos e crianças que apresentarem um ou mais critérios clínicos e, ou antropométricos e exames de imagem e laboratoriais. A investigação dos casos é realizada em duas etapas. Na primeira etapa, identifica-se o agente infeccioso durante a gestação, e na segunda etapa realiza-se o diagnóstico completo.

Já os casos confirmados são aqueles que apresentam resultado laboratorial específico e conclusivo para Zika, identificado em amostras do recém-nascido e/ou da mãe que apresentar dois ou mais sinais e sintomas (em exames de imagens ou clínicos) associados à infecção pelo ZIKV.

Os casos prováveis são notificados quando não é possível identificar o agente infeccioso da infecção congênita, porém devem apresentar duas ou mais manifestações comuns relacionadas à SCZ. Já a notificação dos casos inconclusivos decorre da impossibilidade de realizar a investigação etiológica, seja por motivo de recusa ou por não ser possível localizar a pessoa após três tentativas. Casos em que

não há resultados e informações disponíveis suficientes para classificá-lo em outra categoria também são notificados como inconclusivos.

Os casos descartados são aqueles que não cumprem os critérios de confirmação e nem se enquadram nas demais definições de notificação. Já os casos excluídos são os registros duplicados e que não cumprem qualquer outra definição para notificação (BRASIL, 2017b). Todos os óbitos (aborto espontâneo, óbito fetal, natimorto ou óbito após o nascimento) são investigados pela vigilância epidemiológica, a fim de se classificar adequadamente o caso e identificar possíveis causas para seu desfecho.

5.5. Definição das variáveis e seus indicadores

Os desfechos estudados foram: baixo peso ao nascer, prematuridade e tempo até a ocorrência do óbito. No banco de dados, o peso ao nascer, denominada “PESO”, encontra-se em gramas. Assim, classificamos valores inferiores a 2.500 g como baixo peso ao nascer (BRASIL, 2011). Já a prematuridade no banco de dados já se encontra categorizada (CLASS_FETO), com as seguintes categorias: 1 – Pré-termo (menor que 37 semanas de gestação); 2 – A Termo (idade gestacional entre 37 e 41 semanas e 6 dias); 3 – Pós-Termo (idade gestacional igual ou maior que 42 semanas), como preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

O status dos casos de óbitos foram extraídos da variável “ST_OBITO”. Os casos que apresentavam evolução para o óbito tinham categoria = 1 no Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia (RESP- -Microcefalia). Para os óbitos, foi considerado como evento inicial (E0) a data de nascimento (DT_NASC) e o evento final (E1) foi a data do óbito registrada no campo “DT_OBITO”. Para as censuras, os casos que não evoluíram a óbito, a data inicial continuou como a data de nascimento, porém a data final foi a data da última atualização do caso no sistema (DT_ULT_ALT).

As variáveis independentes estudadas foram variáveis sociodemográficas maternas, da infecção, gestacionais e do próprio recém-nascido contidas no RESP – Microcefalia, e descritas no quadro 1.

Quadro 1. Variáveis sociodemográficas maternas, da infecção, da gravidez, do recém-nascido e clínicas disponíveis no RESP – Microcefalia.

NOME DA VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	CATEGORIAS
------------------	------------------	------------

Variáveis sociodemográficas maternas		
DT_NASCMAE - Data de nascimento da gestante/mãe	Campo data (DDMMAAAA)	-
RACACOR - Cor ou raça declarada	Categórica	1-Branca 2-Negra 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado
CODMUNRES - Município de residência da gestante/mãe	Códigos padronizados pelo IBGE	-
Variáveis gestacionais		
TPDETECCAO - Momento em que foi identificada a alteração congênita	Categórica	1- Intrauterino (na gestação); 2- Pós-Parto; 3- Não detectada; 9- Ignorado.
GEST_DIAG - Idade gestacional, em semanas, em que foi detectada a alteração congênita (pode ser ainda na gestação ou momento do parto)	Numérica	-
GRAVIDEZ - Tipo de Gravidez	Categórica	1- Única; 2- Dupla; 3- Tripla ou mais; 9- Ignorado.
Variáveis clínicas da infecção durante a gestação		
FEBRE_GES - Febre na gestação	Categórica	1- Sim; 2- Não; 9- Ignorado.
EXANT_GES - Exantema na gestação	Categórica	1- Sim, no 1º trimestre; 2- Sim, no 2º trimestre; 3- Sim, no 3º trimestre; 4- Sim, mas não lembra a data ou período gestacional; 5- Não apresentou exantema; 9- Não sabe.
Variáveis relacionadas a confirmação da infecção pelo ZIKV		
CODMUNNOT - Município do local de notificação	Códigos padronizados pelo IBGE	-
CLASSIFIN - Classificação final do caso.	Categórica	1- Confirmado; 2- Provável; 3- Em investigação; 4- Inconclusivo; 5- Descartado; 6- Excluído
ETIOLOGIA - Etiologia	Categórica	1- Vírus Zika; 2- STORCH; 3- Coinfecção (STORCH + Zika); 4- Etiologia desconhecida; 9- Ignorado.
CRITERIO - Critérios para classificação final do caso	Categórica	Preenchido com "S" ou "N", sem espaços, conforme critérios de classificação informados. Ex: SNNSNNN, onde as ordens dos caracteres se referem a: 1º

		caractere: Laboratorial (Zika); 2º caractere: Laboratorial (Dengue); 3º caractere: Laboratorial (Chikungunya); 4º caractere: Laboratorial (STORCH); 5º caractere: Laboratorial (outros); 6º caractere: Imagem (ultrassom/tomografia/ressonância); 7º caractere: Clínico-epidemiológico.
Variáveis do recém-nascido notificado no RESP – Microcefalia		
SEXO - Sexo da criança, recém-nascido, feto ou natimorto.	Categórica	1- Masculino; 2- Feminino; 9 - Ignorado.
DT_NASC - Data de nascimento da criança, recém-nascido ou do feto.	Campo data (DDMMAAAA)	-
COMPRIMENT - Comprimento ao nascer (ou do natimorto) em centímetros	Numérica	-
PERIMCEFAL - Perímetro cefálico ao nascer (ou do natimorto) em centímetros	Numérica	-
MICROCEFAL - Tipos de alterações congênitas detectadas	Categórica	1- Microcefalia apenas; 2- Microcefalia com alteração do SNC; 3- Microcefalia com outras alterações congênitas; 4- Alterações congênitas sem microcefalia.

Fonte: Elaboração própria

5.6. Tratamento e análise dos dados de cada artigo

5.6.1 Tratamento e análise dos dados do artigo 1: Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de Aprendizado de Máquina: um estudo de base populacional

O conjunto de dados inicialmente obtido passou por três etapas até o desenvolvimento do modelo preditivo, sendo: pré-processamento, processamento e avaliação desempenho.

Na fase de pré-processamento foi realizada a redução de dimensionalidade da base de dados, com exclusão manual e permanência de vinte e quatro variáveis relacionadas à SCZ. Ainda nessa etapa, realizamos o balanceamento entre as classes “confirmado” e “descartado” por Under-Sampling, usando a técnica RandonUnderSampler e Over-Sampling, usando o método SMOTENC. Outro tratamento foi em relação aos valores ausentes. O melhor método para imputação dos nossos dados foi a criação de uma nova classe para as variáveis categóricas, e para as variáveis numéricas calculamos a média por classe.

Na segunda etapa, fase de processamento, selecionamos os algoritmos de classificação e os aplicamos sobre o conjunto de dados, gerando os modelos preditivos. Os algoritmos de classificação avaliados foram: XGBoost (XGB); Random Forest (RF); Decision Tree (DT); Logistic Regression (LR) e Gaussian Naïve Bayes (NB). A etapa de avaliação desempenho foi por meio das métricas de acurácia, precisão, recall, especificidade, Medida-F (F1) e área Sob a Curva ROC (AUC).

Após essas três etapas, o algoritmo XGBoost teve o melhor desempenho e as interações entre os preditores incluídos no modelo foram demonstradas pelo método SHAP (Shapley Additive exPlanations). Todas as análises foram realizadas no ambiente de desenvolvimento Jupyter Notebook em conjunto com a linguagem de programação Python 3.7 com nível de significância fixado em 5%.

5.6.2 Tratamento e análise dos dados do artigo 2: Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial

Para análise espacial o município foi considerado como unidade básica por ser a menor unidade espacial disponível no conjunto de dados. Todos os municípios brasileiros foram incluídos, independente da existência, ou não, de casos notificados. Para melhor compreender a dinâmica espacial da SCZ no Brasil foram elaborados

mapas da concentração de casos com base no gráfico de dispersão Local Indicators of Spatial Association – *LISA*. O mapeamento foi realizado no QGIS versão 3.28. A análise do *LISA* foi realizada utilizando o software GEODA versão 1.14.0. O nível de significância adotado para a associação espacial foi de 5%.

5.6.3 Tratamento e análise dos dados do artigo 3: Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência

Consideramos como exposição os casos confirmados de SCZ em que a classificação final do caso no RESP - Microcefalia fosse confirmada (“CLASSIFIN” = 1), e ao mesmo tempo apresentasse como etiologia para a infecção o Zika vírus (“ETIOLOGIA” = 1). O desfecho foi o óbito dos 1.735 casos confirmados de SCZ, que foram acompanhados desde a data de nascimento (DT_NASC) até o óbito (DT_OBITO) ou final do período do estudo (dezembro de 2021), para as censuras (DT_ULT_ALT). As informações sobre a data de nascimento, a data do óbito e a data da última atualização do registro também foram obtidas no RESP - Microcefalia.

A análise de risco proporcional de Cox foi realizada para avaliar os preditores independentes de mortalidade. O tempo até o óbito foi calculado em dias para os casos de evolução a óbito e censuras. As curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. A medida de associação a ser adotada foi a Hazard Ratio (HR), com seu intervalo de confiança (IC) de 95%.

A suposição de proporcionalidade do risco ao longo do tempo foi avaliada com base nos resíduos de Schoenfeld. As variáveis de ajuste foram identificadas por meio de um modelo teórico e selecionadas por meio de um gráfico acíclico direcionado (DAG), elaborado no programa DAGitty (<http://www.dagitty.net/>). E o ajuste geral do modelo foi avaliado pela estimativa da probabilidade de concordância, equivalente a área sob a curva ROC.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram conduzidas no software R 4.2.2. O nível de significância adotado foi de 5%.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M. F. P. M; SOUZA, W. V; ARAÚJO, T. V. B; BRAGA, M. C; MIRANDA-FILHO, D. B; XIMENES, R. A. A; BRITO, C. A. A; MELO FILHO, D. A; VALONGUEIRO, S; MELO, A. P. L; BRANDÃO-FILHO, S. P; MARTELLI, C. M. T. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública** [online], v. 34, n. 10, p 1 – 14, 2018.

ARAÚJO, T. V. B. 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**, v. 16, n. 12, p. 1356–1363, 2016.

BARRETO, M. L.; BARRAL-NETTO, M.; STABELI, R.; ALMEIDAFILHO, N.; VASCONCELOS, P. F.; TEIXEIRA, M. Zika virus and microcephaly in Brazil: a scientific agenda. **The Lancet**, v. 387, p. 919-921, 2016

BESNARD, M.; MALLET, H. Increase of cerebral congenital malformations among newborns and fetus in French Polynesia , 2014-2015 , following a Zika virus outbreak . n. November, p. 2014–2015, 2015.

BLENCOWE, H., KRASEVEC, J., DE ONIS, M., BLACK, R. E., AN, X., STEVENS, G. A., BORGHI, E., HAYASHI, C., ESTEVEZ, D., CEGOLON, L., SHIEKH, S., PONCE HARDY, V., LAWN, J. E., & COUSENS, S. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n.7, p. e849-e860, 2019.

BOCCHI CP, MAGALHÃES ES, RAHAL L, GENTIL P, GONÇALVES RS. A década da nutrição, a política de segurança alimentar e nutricional e as compras públicas da agricultura familiar no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**. v. 43, p. e84, 2019.

BRASIL. **Saúde da Criança - Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica., 2002. v. 54

BRASIL. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde**. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.

BRASIL. **Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde., 2016a. 184 p.

BRASIL P, PEREIRA JP JR, MOREIRA ME, RIBEIRO NOGUEIRA RM, DAMASCENO L, WAKIMOTO M, RABELLO RS, VALDERRAMOS SG, HALAI UA, SALLES TS, ZIN AA, HOROVITZ D, DALTRO P, BOECHAT M, RAJA GABAGLIA C, CARVALHO DE SEQUEIRA P, PILOTTO JH, MEDIALDEA-CARRERA R, COTRIM DA CUNHA D, ABREU DE CARVALHO LM, PONE M, MACHADO SIQUEIRA A, CALVET GA, RODRIGUES BAIÃO AE, NEVES ES, NASSAR DE CARVALHO PR, HASUE RH, MARSCHIK PB, EINSPIELER C, JANZEN C, CHERRY JD, BISPO DE FILIPPIS AM, NIELSEN-SAINES K. **Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro**. N Engl J Med., v. 375, n. 24, p. 2321 -2334, dez. 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília, 2017a. 136 p.

BRASIL. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 158 p.

BRASIL. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes

Aegypti (dengue, chikungunya e zika), *Semanas Epidemiológicas* 1 a 12, 2020. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 51, n. 13, p. 1–65, 2020a.

BRASIL. Boletim Epidemiológico: Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 51, n. 33, p. 1–28, 2020b.

BRASIL. Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 52, n. 6 p. 1–22, 2021a.

BRASIL. Boletim Epidemiológico da situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, 2015 a 2020. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 52, n. 4, p. 1–24, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2020/2021: uma análise da situação de saúde e da qualidade da informação**. Brasília, 2021c. 422 p.

BRASIL. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 6, 2022**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 53, n. 6, p. 1–21, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Plano de contingência para resposta às emergências em Saúde Pública por dengue, chikungunya e Zika**. Brasília, 2022b, 44p.

BRASIL. **Anomalias congênitas**. Ministério da Saúde, 2022c. Disponível em: <<http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/>>. Acesso em: 12 de fev. de 2022.

BURIOL, VCS, HIRAKATA, V., GOLDANI, MZ *et al.* Evolução temporal dos fatores de risco associados ao baixo peso ao nascer nas capitais brasileiras (1996-2011). **Métricas de Saúde da População**, v.14, n. 15, 2016.

CARMO, E. H. Emergências de saúde pública: breve histórico, conceitos e aplicações. **Saúde em Debate**, [S. l.], v. 44, n. especial 2 Jul, p. 9–19, 2020. Disponível em: <https://saudeemdebate.emnuvens.com.br/sed/article/view/3231>. Acesso em: 17 abr. 2023.

CARVALHO-SAUER, R.; NASCIMENTO COSTA, M. D. C; BARRETO, F. R; TEIXEIRA, M. G. Congenital Zika syndrome: Prevalence of low birth weight and associated factors. Bahia, 2015–2017. **Int. J. Infect. Dis.** v. 82, p. 44 - 50, 2019.

CASALE, T. B. et al. Zika virus: An emerging infectious disease with serious perinatal and neurologic complications. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141,

n. 2, p. 482–490, 2018.

CAUCHEMEZ, S. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2125–2132, 2016.

CHOUIN-CARNEIRO T, VEGA-RUA A, VAZEILLE M, YEBAKIMA A, GIROD R, GOINDIN D, et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. **PLoS Negl Trop Dis**, v.10, n. 3, p. e0004543, 2016.

COSTA, M.C.N; CARDIM, L.L; TEIXEIRA, M.G; BARRETO, M.L; CARVALHO-SAUER, R.C.O; BARRETO, F.R; CARVALHO, M.S.I; OLIVEIRA, W.K; FRANÇA, G.V.A; CARMO, E.H; ANDRADE, R.F.S; RODRIGUES, M.S; VEIGA, R.V; OLIVEIRA, J.F; FERNANDES, H.R.F; COSTA, L.C; COLEHO, G.E; PAIXÃO, E.S. Case Fatality Rate Related to Microcephaly Congenital Zika Syndrome and Associated Factors: A Nationwide Retrospective Study in Brazil †. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1 -12, 2020.

CRANSTON JS, TIENE SF, NIELSEN-SAINES K, et al. Association Between Antenatal Exposure to Zika Virus and Anatomical and Neurodevelopmental Abnormalities in Children. **JAMA Netw Open**. 2020;3(7):e209303. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9303

CRUZ, E. d´A.; CUNHA, M. A. O.; GALINDO, J. M. Síndrome congênita do Zika vírus no Recife – Pernambuco: características e distribuição espacial. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v 44. n 2. p. 1-22. 2020.

CUNHA, R. V. DA et al. **Zika: Abordagem clínica na atenção básica**. Ministério da Saúde. 2016.

DEHLENDORF, C. et al. Facilitating State-Wide Collaboration around Family Planning Care in the Context of Zika. **Women’s Health Issues**, v. 27, n. 4, p. 392–399, 2017.

FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345–349, 2016.

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**, v. 5, n. 3, p. 75–80, 2016.

FONSECA, P. C. D. A. **Fatores associados ao estado nutricional e velocidade média de crescimento de crianças de uma coorte nos seis primeiros meses de vida**. [s.l.] Universidade Federal de Viçosa, 2015.

FREITAS, PAULA DE SOUZA SILVA; BUSSINGUER, E. C. A.; OLIVEIRA, A. S. ; Maciel, E. L. N. **Políticas Emergenciais em Saúde: os paradoxos da epidemia do Zika vírus**. In: Angelica Espinosa Miranda, Claudia Rangel; Renata Costa-

Moura. (Org.). Questões sobre direitos humanos: justiça, saúde e meio ambiente. 1ed.Vitoria: Proex, 2018, v. 3, p. 1-192.

HILTON, C.B. et al. Personalized predictions of patient outcomes during and after hospitalization using artificial intelligence. **npj Digit. Med.**, v.3, n.51, doi.org/10.1038/s41746-020-0249-z, 2020.

HONEIN, M. A.; JAMIESON, D. J. Monitoring and Preventing Congenital Zika Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2393–2394, 2016.

HONEIN, M. A. et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. **Jama**, v. 317, n. 1, p. 59, 2017.

KRAUER, F.; RIESEN, M.; REVEIZ, L.; OLADAPO, O.T.; MARTÍNEZ-VEGA, R.; PORGO, T.V.; HAEFLIGER, A.; BROUTET, N.J.; LOW, N.; WHO Zika Causality Working Group. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. **PLoS Med.** v. 14, p. 1 -27, 2017.

LEAL, M. C; ESTEVES-PEREIRA, A.P; NAKAMURA-PEREIRA, M; TORRES, J.A; THEME-FILHA, M; DOMINGUES, R.M.S. et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. **Reprod Health**, v.13, n.3, p. 164-174, 2016.

LESSER, J.; KITRON, U. A geografia social do zika no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 30, n. 88, p. 167–175, dez. 2016.

LINDEN, V. VAN DER et al. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 6, p. 381–386, 2017.

LOFTIN, R.W; HABLI, M; SNYDER, C. C; CORMIER, C. M; LEWIS, D. F; DEFRANCO, E. A. Late preterm birth. **Rev Obstet Gynecol**, v.3, n.1, p. 10-19, 2010.

LOWE, R. et al. The zika virus epidemic in brazil: From discovery to future implications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 1, 2018.

MONTEIRO, F. P. M. et al. Child growth: concept analysis. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 25, n. 2, p. 1–9, 2016.

MOURÃO, L. N. M. Zika no Brasil: determinações de classe, gênero e raça. **Cad. Saúde Pública**. v. 36, n.8, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00091220>.

NUNES, J.; PIMENTA, D. N. A epidemia de zika e os limites da saúde global. **Lua Nova: Revista de Cultura e Política**, v. 98, n. 98, p. 21–46, ago. 2016.

ONOFRE, P. S. D. C. et al. Avaliação entre estado nutricional e desenvolvimento neuropsicomotor em crianças : estudo descritivo. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 14, n. 2, p. 132–143, 2015.

PAIXAO, E.S; CARDIM, L.L.; COSTA, M.C.N.; BRICKLEY, E.B.; DE CARVALHO-SAUER, R.C.O.; CARMO, E.H.; ANDRADE, R.F.S.; RODRIGUES, M.S.; VEIGA, R.V.; COSTA, L.C.; MOORE, C.A.; FRANÇA, G.V.A.; SMEETH, L.; RODRIGUES, L.C.; BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G. Mortality from Congenital Zika Syndrome - Nationwide Cohort Study in Brazil. **N Engl J Med**. v. 386, n. 8, p. 757 - 767, 2022a.

PAIXÃO GM de M, Santos BC, Araujo RM de, Ribeiro MH, Moraes JL de, Ribeiro AL. Machine Learning na Medicina: Revisão e Aplicabilidade. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022Jan;118(**Arq. Bras. Cardiol.**, 2022b, 118(1)). Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20200596>

PINTO JUNIOR, V. L. et al. Virus zika: Revisao para clinicos. **Acta Medica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 760–765, 2015.

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 20, p. 1981–1987, 2016.

RIBEIRO, A.M.; LIMA M.DE C.; DE LIRA P.I.; DA SILVA G.A. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual? **Rev Paul Pediatr.**, v.33, n.3, p. 341 - 349, 2015.

RODRIGUES, M. S. P. et al. **Repercussões da emergência do vírus Zika na saúde da população do estado do Tocantins, 2015 e 2016: estudo descritivo**. *Epidemiol. Serv. Saúde* [online]. 2020, vol.29, n.4, e2020096. Epub 24-Jul-2020. ISSN 1679-4974. <http://dx.doi.org/10.5123/s16/79-49742020000400008>.

SAMPAIO, G.S; BRITES, C; DREXLER, J.F; MOREIRA-SOTO, A; MIRANDA, F; MARTINS NETTO, E.M. Expansão da circulação do vírus Zika da África à América, 1947-2018: revisão da literatura* **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v. **28**, n. **2**, 2019.

SANTOS, T. F. DOS. **A face das pesquisas sobre o zika vírus**. [s.l.] Universidade Federal de Paraíba, 2017.

SAWAYA AL. Desnutrição: conseqüências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estud av* [Internet]. 2006Sep;20(Estud. av., 2006 20(58)). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142006000300016>

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible association between ZIKV virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, Atlanta, n. 65, p. 59–62, 2016.

SHARMA R, COSTA SANTOS L, DA SILVA R.A, GONÇALVES C.V, DE MELO CALADO S, SANTOS D.P, DE ANDRADE DE MELO J.P, DE CÁSSIA PONTELLO RAMPAZZO R, REQUIÃO L, KRIEGER M.A, BARRAL-NETTO M, DE OLIVEIRA C.I. Surveillance of donated blood during the 2016 arbovirus outbreak in Brazil. **J Med Virol**, v. 90, n. 8, p. 1406 - 1410, 2018.

SILVA, C. R. T. E. **Características antropométricas de crianças de 6 a 23 meses de idade e fatores associados a desvios nutricionais**. [s.l.] Universidade Estadual de Londrina, 2012.

STEFANIK, M. et al. Characterisation of Zika virus infection in primary human astrocytes. **BMC Neuroscience**, p. 1–8, 2018.

TEIXEIRA, M. G. et al. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: Detection, control, etiology, and future scenarios. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 4, p. 601–605, 2016.

TEIXEIRA, G.A; DANTAS, D.N.A.D; CARVALHO, G.A.F.L; SILVA, A.N; CARVALHO LIRA, A.L.B.C; ENDERS, B.C. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 25, n. 2, p. 567-574, 2020.

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**, v. 65, n. 47, p. 1343–1348, 2016.

WIWANITKI, V. Congenital Zika virus syndrome. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 11, p. 1331-16, 2016.

7. RESULTADOS

Os resultados e discussões desta tese são apresentados no formato de três artigos originais, buscando atender aos objetivos específicos propostos. Os artigos foram elaborados respeitando-se as normas para publicação dos periódicos para os quais serão submetidos.

- **Artigo original 1:** Classificação da Síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de aprendizado de máquina: um estudo de base populacional
- **Artigo original 2:** Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial
- **Artigo original 3:** Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência

7.1 Artigo 1: Classificação da Síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil por meio de técnicas de Aprendizado de Máquina: um estudo de base populacional

Resumo

Conhecimento: Modelos de aprendizado de máquina supervisionada estão cada vez mais sendo utilizados por fornecerem novos insights e hipóteses e orientar a tomada de decisão das políticas de saúde. O objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo de classificação e predição dos casos de SCZ em crianças brasileiras por meio de algoritmos de aprendizado de máquina.

Métodos: O estudo foi baseado em dados nacionalmente representativos do Brasil. Foram incluídos 14.573 registros de casos suspeitos de SCZ, notificados entre 2015 e 2021 no RESP-Microcefalia. O modelo preditivo foi desenvolvido usando o algoritmo XGBoost para os casos confirmados de SCZ, descartados e em investigação. Ao final, utilizamos o SHAP para facilitar a compreensão e visualização das interações entre as variáveis incluídas no modelo.

Resultados: O algoritmo XGBoost apresentou um desempenho superior aos demais algoritmos comparados em termos de discriminação entre as classes com base nos

fatores de risco conhecidos entre crianças com exposição intrauterina ao ZIKV. Dentre as 24 variáveis incluídas no modelo, as mais importantes, pelo SHAP, foram: Critério de confirmação por exames de imagem; perímetro cefálico; comprimento; peso ao nascer; tipo e gravidade das alterações congênitas.

Conclusões: O modelo XGBoost desenvolvido apresentou alta capacidade preditiva para classificar adequadamente os casos confirmados e descartados de SCZ e prever a confirmação, ou não, dos casos “em investigação”. Portanto, pode ser incorporado na rotina de vigilância para apoiar a tomada de decisão.

Palavras-chave: Infecção por Zika vírus; Aprendizado de máquina; Algoritmos; Modelo preditivo; Base de dados.

Introdução

As arboviroses representam um problema de saúde pública no mundo, com aumento expressivo do número de casos notificados e da sua gravidade, principalmente em gestantes, devido a transmissão transplacentária e desfechos fetais e neonatais desfavoráveis, como a síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ)^{1,2}. No Brasil, a notificação da SCZ passou a ser obrigatória e recentemente foi incluída na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública³.

Entre os anos de 2015 e 2020 foram notificados 19.622 casos suspeitos de SCZ, sendo que 15% dos casos ainda estavam em investigação⁴. Diante do contexto de emergência, muitos casos não tiveram a investigação em tempo oportuno e sua classificação finalizada no RESP-Microcefalia. A ausência de exames laboratoriais específicos para recém-nascidos no início do surto, ou resultado etiológico inconclusivo pela reação cruzada com outras infecções foi fator crucial para permanência de casos em investigação^{5,6}.

O elevado número de casos sem uma classificação final é preocupante, e reforça a necessidade de novas propostas que fortaleçam e auxiliem a vigilância na capacidade de investigação e detecção dos casos em tempo oportuno, para assim prestar assistência adequada e conclusão das notificações⁷. Nesse sentido, a utilização de modelos de aprendizado de máquina tem se mostrado promissores na

área da saúde, por possibilitar analisar grande volume de informações de maneira ágil e identificar padrões nos dados notificados nos sistemas de informação que permitam otimizar o processo de investigação e apoiar a tomada de decisão quanto ao rastreamento e gerenciamento oportuno dos casos⁸.

Logo, diante do considerável aumento no volume de dados, da limitada capacidade de investigação epidemiológica e da diversidade de sinais e sintomas apresentados por indivíduos com a SCZ, faz-se necessário o uso de novas abordagens de gerenciamento e análise de dados para compreender melhor a doença, apoiar o processo de investigação e dar subsídios para a tomada de decisão em saúde e formulação de políticas públicas efetivas.

Diante desse cenário, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um modelo de classificação e predição dos casos de SCZ em crianças brasileiras por meio de algoritmos de aprendizado de máquina.

Metodologia

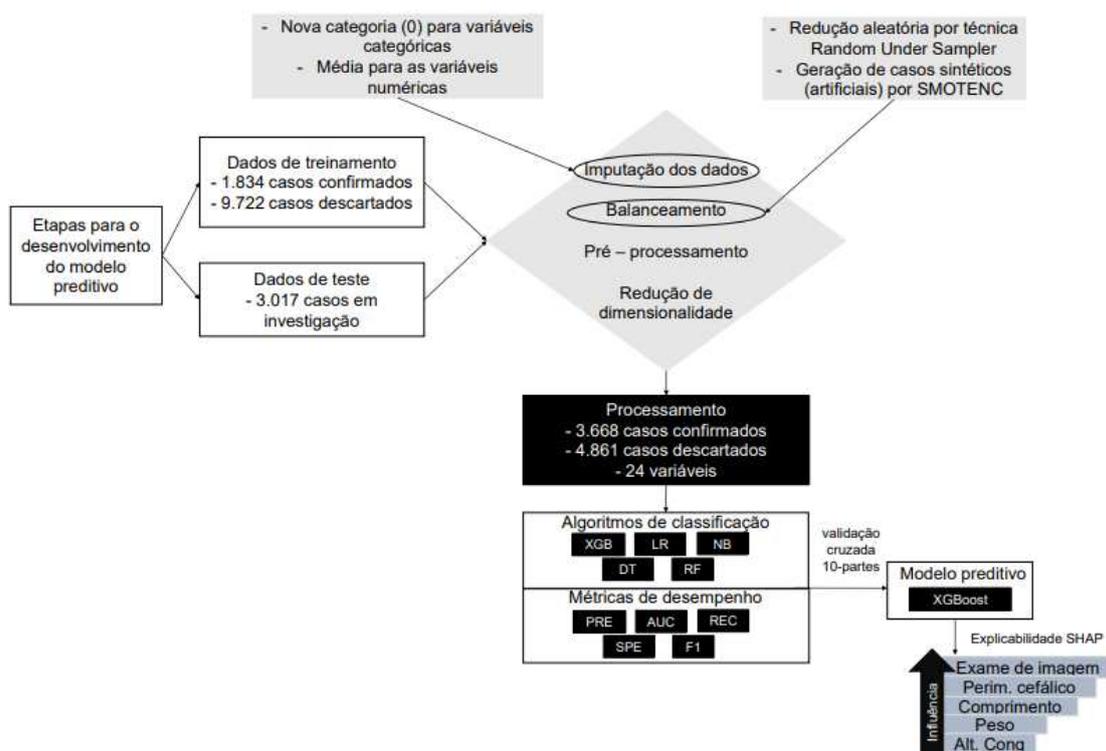
- Conjunto de dados

Os dados de registro de casos suspeitos de microcefalias e, ou alterações do sistema nervoso central associados à infecção pelo Zika vírus usados neste estudo foram coletados do Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia (RESP- - Microcefalia), disponibilizados periodicamente na plataforma de dados abertos do DATASUS e acessíveis para tabulação pelo endereço eletrônico: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>.

O critério de classificação final do caso como “confirmado” foi além da confirmação no sistema, ter a etiologia da infecção para Zika vírus. Já os casos descartados não cumpriram com os critérios de confirmação (resultado laboratorial específico e conclusivo para Zika, identificado em amostras do recém-nascido e/ou da mãe que apresentar dois ou mais sinais e sintomas (em exames de imagens ou clínicos) associados à infecção pelo ZIKV).

Na base de dados haviam 18.054 registros de casos suspeitos de SCZ, notificados no período entre jan/2015 e dez/2021 no Brasil, com 80 variáveis. Dentre todos os registros, 1.834 casos foram confirmados para etiologia do Zika vírus, 1.828 confirmados para outras etiologias, 902 prováveis, 751 inconclusivos, 9.722 descartados e 3.017 permaneciam em investigação. Para esse estudo selecionamos

os casos confirmados para etiologia do Zika vírus, descartados e em investigação, totalizando 14.573 registros. As etapas de desenvolvimento do modelo preditivo estão descritas na figura abaixo (Figura 1).



XGB – XGBoost; LR – Logistic Regression; NB – Gaussian Naive Bayes; DT - Decision Tree; RF - Random Florest; PRE – Precisão; AUC – Área sob a Curva ROC; REC - Recall; SPE – Especificidade; F1 – Medida-F.

Figura 1. Etapas de desenvolvimento do modelo preditivo para classificação da SCZ.

- Pré-processamento dos dados

É possível observar um desbalanceamento ao comparar a quantidade de casos confirmados e descartados, com mais registros de casos descartados do que confirmados. Para tratar esse desbalanceamento dos dados foram adotadas duas técnicas de reamostragem de dados. Para os casos classificados como descartados utilizamos a técnica RandomUnderSampler que reduz aleatoriamente o número de registros (de 9.722 registros para 4.861). E para os casos confirmados utilizamos a técnica SMOTENC para gerar casos sintéticos (artificiais) e aumentar o número de registros nessa classe (de 1.834 registros para 3.668) por meio da combinação dos valores das variáveis de forma aleatória⁹. Ao término da aplicação das técnicas de reamostragem de dados, o conjunto de dados atual passou a possuir 8.529 registros.

Em relação aos dados faltantes, foi adotada a estratégia de imputação. Para as variáveis de natureza categórica (ordinais e nominais), o dado ausente foi substituído pelo valor zero. Já para as variáveis contínuas foram calculados a média e a mediana dos valores por classe (confirmados, descartados, em investigação). Ao observar que não haviam diferenças discrepantes entre os resultados optou-se em prosseguir com os valores médios. A imputação foi adotada com o intuito de evitar a remoção de registros com valores ausentes, uma vez que removesse todos com algum dado faltante, a redução da base de dados seria significativa e poderia comprometer o desenvolvimento e a performance do modelo computacional.

Por fim, ainda durante a etapa de pré-processamento dos dados, realizou-se a padronização da escala dos valores das variáveis. Este procedimento é fundamental para evitar que os algoritmos atribuam um peso mais significativo em valores de variáveis mais elevados, e também melhora o tempo de execução (Scikit-learn Machine Learning in Python, 2020).

- Seleção de atributos

A base de dados original apresenta um número considerável de variáveis. Em aprendizado de máquina, quanto mais variáveis a base de dados possuir, maior será a complexidade da mesma, e quanto maior a complexidade, menor a performance e maior o tempo necessário para realizar o treinamento dos modelos^{10,11}. Portanto, foram removidas 54 variáveis manualmente, com base no critério de redundância ou melhor representação dos dados, de acordo com a equipe de pesquisadores e a literatura. Ao término da seleção foram mantidas 24 variáveis além da variável classe referente a confirmação ou não do caso de SCZ (material suplementar 1).

- Algoritmos de classificação

Neste trabalho, escolheu-se a abordagem supervisionada de Aprendizagem de Máquina, mais especificamente, a aplicação de algoritmos de classificação. Esses algoritmos são usados para desenvolver modelos capazes de predizerem a classe que um determinado registro desconhecido pertence. Os algoritmos de classificação são submetidos a uma fração conjunto de dados rotulado, isto é, com registros e suas respectivas classes (por exemplo, “confirmado” e “descartado”) e em seguida é realizado o treinamento dos mesmos. Durante o treinamento, os algoritmos tentam

aprender, por meio de uma função matemática, a fazer o mapeamento das relações entre as variáveis e as classes. Após o treinamento, a fração do conjunto de dados que não foi utilizada anteriormente é aplicada para testar se o aprendizado adquirido pelos modelos com o treinamento foi suficiente ou não para prever as classes dos registros corretamente.

Existe uma grande variedade de algoritmos de classificação na literatura para a criação de modelos preditivos. Neste trabalho, foram testados os seguintes algoritmos: Extreme Gradient Boosting (XGBoost - XGB); Random Forest (RF); Decision Tree (DT); Logistic Regression (LR) e Gaussian Naïve Bayes (NB). Essa seleção foi baseada na aplicabilidade destes algoritmos em estudos da área da saúde com abordagens distintas¹², o que permite verificar qual modelo se adapta melhor ao nosso problema de classificação e devido ao tipo da natureza dos dados utilizados (tabulares).

O desempenho dos algoritmos de classificação testados foi avaliado por meio das métricas de avaliação de precisão, sensibilidade (recall), especificidade, Medida-F (F1) e área sob a Curva ROC (AUC) no método de validação cruzada 10-partes. A validação cruzada é um método de validação estatística que divide o conjunto de dados em 10 partes (subconjuntos), sendo 9 destinados para treinamento e uma para teste de forma arbitrária. Esse processo repete 10 vezes, sendo que em cada uma das repetições, uma parte diferente é usada para testar. Ao término, são obtidas as médias das métricas mencionadas anteriormente. Esse método de avaliação é usado para testar a capacidade de generalização dos modelos para dados não vistos durante o treinamento¹³.

Para cada um dos cinco algoritmos definidos, foram criados 12 modelos preditivos, sendo: seis com as classes balanceadas e seis com desbalanceamento entre as classes. Os seis modelos de cada abordagem podem possuir uma, duas ou nenhuma técnica de pré-processamento dos valores das variáveis, sendo elas a Z-score (Z), Min-Max (MM), One-Hot (OHE). Logo, foram testados um total de 60 modelos preditivos para classificar a ocorrência ou não da SCZ.

Selecionou-se os melhores modelos de cada um dos cinco algoritmos de cada abordagem (balanceado ou não), usando como critério a média da métrica F1, sendo a média harmônica entre precisão e sensibilidade. Posteriormente, foram aplicados o teste de Friedman e o teste post-hoc de Nemenyi para verificar se há diferenças estatisticamente significativas entre as distribuições médias dos valores de F1

calculados para cada um dos algoritmos selecionados. Nessa etapa cujo intuito é a seleção do algoritmo com o melhor desempenho para dar-se continuidade no trabalho, o processo de validação cruzada (CV) foi executado 30 vezes para cada algoritmo para obter o valor médio da métrica com 30 sementes aleatórias. As sementes garantem que haja uma variabilidade nos valores retornados. Como cada CV treina e testa o modelo dez vezes, foram realizadas no total 300 execuções por algoritmo.

- Análises estatísticas e linguagem de programação

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Por se tratar de dados com distribuição não-paramétrica, a comparação estatística entre os modelos foi realizada por meio do teste de Friedman seguido pelo teste post-hoc de Nemenyi, com nível de significância de 5%. Todos os testes e análises foram realizadas no ambiente de desenvolvimento Jupyter Notebook em conjunto com a linguagem de programação Python 3.8.

Os experimentos computacionais foram realizados em um desktop comum com CPU de 16 GB RAM, processador Intel Core i7-7700U 3,60 GHz, sob o sistema operacional Linux distribuição Ubuntu versão 22.04 LTS 64 bits.

- Shapley Additive exPlanations – SHAP

A compreensão e visualização das interações entre as variáveis incluídas no modelo final de aprendizado de máquina com a classe alvo foram mensuradas por meio do método de explicabilidade de modelos SHAP (Shapley Additive exPlanations). Esse método agnóstico baseado na robusta Teoria dos Jogos de Coalizão foi proposto por Lundberg e Lee (2017)¹⁴ para interpretar de forma aproximada o comportamento dos modelos de aprendizado de máquina, oferecendo uma estimativa da contribuição média que cada variável oferece para a saída do modelo.

- Aprovação Ética

Este estudo dispensa a avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n ° 466, de 12 de dezembro de 2012, por utilizar dados secundários de domínio público sem informações pessoais que permitam identificar os casos estudados (anonimizados).

Resultados

Foram notificados 14.573 casos suspeitos de SCZ no período entre 2015 e 2021 no Brasil. Destes casos, 1.834 (10,15%) foram confirmados para etiologia do Zika vírus, 9.722 (53,85%) foram descartados e 3.017 (16,71%) permaneciam em investigação (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas maternas, gestacionais e do recém-nascido com Síndrome Congênita pelo Zika vírus no Brasil de acordo com a classificação no RESP - Microcefalia

Características	Confirmados (n = 1.834)	Descartados (n = 9.722)	Em investigação (n = 3.017)
Variáveis sociodemográficas maternas			
Idade, anos	26 (21 - 32)	26 (20 - 31)	24 (21 - 32)
Raça/cor, n (%)			
Branca	172 (9,38)	1668 (17,16)	443 (14,68)
Negra	86 (4,69)	505 (5,19)	170 (5,63)
Amarela	15 (0,82)	50 (0,51)	18 (0,6)
Parda	776 (42,31)	3873 (39,84)	1617 (53,6)
Indígena	5 (0,27)	35 (0,36)	17 (0,56)
Missing	780 (42,53)	3591 (36,94)	752 (24,93)
Região de residência, n (%)			
Norte	59 (3,22)	341 (3,51)	608 (20,15)
Nordeste	1410 (76,88)	5077 (52,22)	1224 (40,57)
Sudeste	217 (11,83)	3134 (32,24)	922 (30,56)
Sul	12 (0,65)	495 (5,09)	124 (4,11)
Centro oeste	136 (7,42)	675 (6,94)	139 (4,61)
Variáveis gestacionais			
Momento de identificação da alteração congênita, n (%)			
Intrauterina	467 (25,46)	705 (7,25)	509 (16,87)
Pós-Parto	783 (42,69)	6068 (62,42)	2095 (69,44)
Não-Detectada	2 (0,11)	8 (0,08)	4 (0,13)
Missing	582 (31,73)	2941 (30,25)	409 (13,56)
Gravidez única, n (%)			
Única	1592 (86,80)	8369 (86,08)	2611 (86,54)
Dupla	20 (1,09)	292 (3)	95 (3,15)

Tripla ou mais	3 (0,16)	10 (0,1)	4 (0,13)
Missing	219 (11,94)	1051 (10,81)	307 (10,18)
Variáveis clínicas da infecção durante a gestação			
Presença de febre na gestação, n (%)			
Sim	560 (30,53)	1043 (10,73)	415 (13,76)
Não	746 (40,68)	5305 (54,57)	1697 (56,25)
Missing	528 (28,79)	3374 (34,7)	905 (30)
Exantema na gestação, n (%)			
Sim, no 1º trimestre	638 (34,79)	407 (4,19)	180 (5,97)
Sim, no 2º trimestre	174 (9,49)	377 (3,88)	97 (3,22)
Sim, no 3º trimestre	58 (3,16)	254 (2,61)	96 (3,18)
Sim, sem especificação do trimestre	67 (3,65)	127 (1,31)	55 (1,82)
Não apresentou exantema	459 (25,03)	5177 (53,25)	1648 (54,62)
Não Sabe	438 (23,88)	3380 (34,77)	941 (31,19)
Variáveis do recém-nascido			
Sexo, n (%)			
Masculino	790 (43,08)	3572 (36,74)	1220 (40,44)
Feminino	950 (51,80)	5830 (59,97)	1675 (55,52)
Missing	94 (5,13)	320 (3,29)	122 (4,04)
Perímetro cefálico, centímetros	31 (29,8 - 32)	31,0 (32 - 30)	30,8 (32 - 30)
Peso ao nascer, gramas	2600,0(2210,0 – 2937,5)	2543,3 (2850 - 2320)	2551,4 (2850 - 2320)
Tipos de alterações congênicas, n (%)			
Microcefalia apenas	755 (41,17)	6814 (70,09)	1614 (53,5)
Microcefalia com alteração do SNC	493 (26,88)	241 (2,48)	171 (5,67)
Microcefalia com outras alterações congênicas	192 (10,47)	432 (4,44)	245 (8,12)
Alterações congênicas sem microcefalia	53 (2,89)	456 (4,69)	411 (13,62)
Missing	341 (18,59)	1779 (18,3)	576 (19,09)

- *Desenvolvimento do modelo preditivo para classificação da SCZ: resultados computacionais*

O algoritmo XGBoost (com a normalização Min-Max e sem pré-processamento nos dados, respectivamente) apresentou os maiores valores médios na maioria das métricas de avaliação na abordagem desbalanceada e em todas as métricas na abordagem balanceada em comparação aos demais algoritmos testados com validação cruzada 10-partes (Tabela 2). O alto valor de AUC no conjunto de dados balanceados demonstra um alto poder preditivo e significa que as probabilidades geradas com base em distintos pontos de corte pelo modelo são robustas¹⁵. Ou seja, se duas previsões forem feitas sobre qualquer um dos valores previstos, a probabilidade de serem corretamente classificadas será de 99%.

Tabela 2. Avaliação do desempenho médio dos modelos de classificação em dados de base populacional de casos confirmados e descartados de SCZ.

Algoritmos/Modelos	PRE	REC	SPE	F1	AUC
Dados desbalanceados					
XGB	0,91	0,85	0,98	0,88	0,98
RF	0,92	0,82	0,98	0,87	0,98
DT	0,78	0,80	0,95	0,79	0,88
LR_OHE	0,82	0,66	0,97	0,73	0,94
NB	0,54	0,74	0,88	0,63	0,89
Dados balanceados					
XGB	0,95	0,94	0,96	0,95	0,99
RF	0,94	0,93	0,96	0,93	0,98
DT	0,90	0,91	0,92	0,90	0,91
LR_OHE	0,88	0,85	0,91	0,86	0,95
NB	0,72	0,91	0,72	0,80	0,89

PRE – Precisão; REC - Recall; SPE – Especificidade; F1 – Medida-F; AUC – Área sob a Curva ROC; XGB – XGBoost; RF– Random Florest; DT – Decision Tree; LR_OHE – Logistic Regression com codificação One-Hot; NB – Gaussian Naive Bayes.

É importante observar que o modelo XGB desbalanceado, embora tenha alcançado um desempenho inferior ao modelo balanceado, ele obteve resultados superiores a 85% em todas as métricas. Esse achado enfatiza que mesmo que haja uma desproporcionalidade entre as classes estudadas, a classe “confirmado” possui características próprias que ajudam o modelo a realizar um

bom mapeamento das relações entre as variáveis e a classe positiva. Além disso, chama-se atenção para a métrica de SPE de ambas as abordagens. Ao utilizar as técnicas de reamostragem, era-se esperado que a SPE diminuísse, visto que ela está diretamente relacionada aos acertos da classe negativa. Embora tenha ocorrido essa perda no desempenho preditivo da classe negativa, os ganhos de performance em todas as demais métricas foram consideráveis, o que confirma que o desbalanceamento entre as classes estava sendo prejudicial para o modelo e que o uso das técnicas de reamostragem foram favoráveis no problema de classificação de casos de SCZ.

Em resumo, o modelo XGB balanceado está classificando corretamente 95% dos casos previstos como confirmados (precisão), 94% de todos os casos confirmados (recall) e 96% de todos os casos descartados (especificidade). Portanto, pode-se afirmar que o XGBoost alcançou bons resultados nas principais métricas que avaliam a precisão e robustez dos modelos e que ele pode ser usado como modelo de classificação dos casos de SCZ.

É importante mencionar que foi usado o “liblinear” como hiperparâmetro *solver* (algoritmo de otimização) da Logistic Regression. Além disso, os hiperparâmetros *objective* (tarefa e objetivo da aprendizagem) e *eval_metric* (métrica de avaliação para dados de validação) foram definidos como “binary:logistic” e “logloss” para XGBoost. Exceto por essas modificações, os parâmetros padrão das bibliotecas utilizadas no Python foram mantidos.

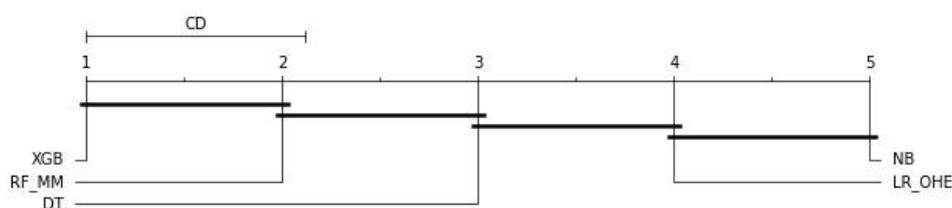
- Desenvolvimento do modelo preditivo para classificação da SCZ: resultados estatísticos

Embora esteja evidente na Tabela 2 que o XGBoost foi o melhor modelo construído para o problema em questão com base nas métricas avaliadas com a validação cruzada 10-partes, ratificou-se estatisticamente os resultados da Tabela 2 e a escolha do modelo preditivo final. Dessa forma, todos os algoritmos da abordagem balanceada, visto que todos alcançaram melhor performance em relação aos seus respectivos modelos na abordagem desbalanceada, foram executados 30 vezes com a validação cruzada 10-partes e sementes aleatórias

(valores inteiros entre 0 e $2^{24} - 1$) para obter o desempenho médio dos modelos com base na F1.

As comparações estatísticas dos modelos foram realizadas por meio de testes não paramétrico. Inicialmente, utilizou-se teste de Friedman para verificar a existência de diferenças de desempenhos entre os cinco modelos. A análise pelo teste de Friedman mostrou que há diferença estatisticamente significativa entre os modelos selecionados (p -valor < 0.05). Em seguida, utilizou-se o teste post-hoc de Nemenyi para identificar entre quais modelos existia diferenças por meio do cálculo do ranqueamento médio de cada algoritmo. O desempenho entre dois modelos é estatisticamente diferente se o valor absoluto da diferença entre o cálculo do ranqueamento médio entre os algoritmos comparados for maior ou superior a Distância Crítica (CD) retornada pelo teste.

De acordo com a CD ($\cong 1,11$) não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados no XGB e do RF_MM, porém como o RF possui melhor desempenho com dados normalizados e o XGB dispensa o pré-processamento dos dados, o mesmo foi escolhido. Outro benefício adicional do XGB é a capacidade de manter no modelo variáveis que possuem multicolinearidade¹⁶ (Figura 2).



XGB – XGBoost; RF_MM - Random Florest com normalização Min-Max; DT – Decision Tree; NB – Gaussian Naive Bayes; LR_OHE – Logistic Regression com codificação One-Hot.

Figura 2. Ranqueamento médio entre os algoritmos.

- Explicabilidade do modelo preditivo para classificação da SCZ: resultados SHAP

O gráfico de importância SHAP ordena as variáveis com base em sua importância para a saída do modelo. Valores mais altos no SHAP apontam para maior contribuição média da variável para a explicação do modelo. Nesse sentido, é possível observar que as variáveis que mais contribuem para o

algoritmo classificar os casos de SCZ como confirmados são: Critério de confirmação por exames de imagem (Exam_Imagem); perímetro cefálico (Perimcefal); comprimento (Compriment); peso ao nascer (Peso); tipo e gravidade das alterações congênitas (Microcefal); Critério de confirmação por exame laboratorial para Zika vírus (Exam_labZika); presença de exantema (Exant_ges); a raça/cor materna (Racacor); classificação do nascido vivo quanto ao período gestacional no momento do parto (Class_feto) e momento de identificação da alteração congênita (Tpdeteccao). Esses dez atributos são os que mais contribuem na capacidade preditiva do modelo, explicando-o mais do que as outras 14 variáveis que foram incluídas e que juntas explicam menos do que o peso ao nascer (Figura 3).

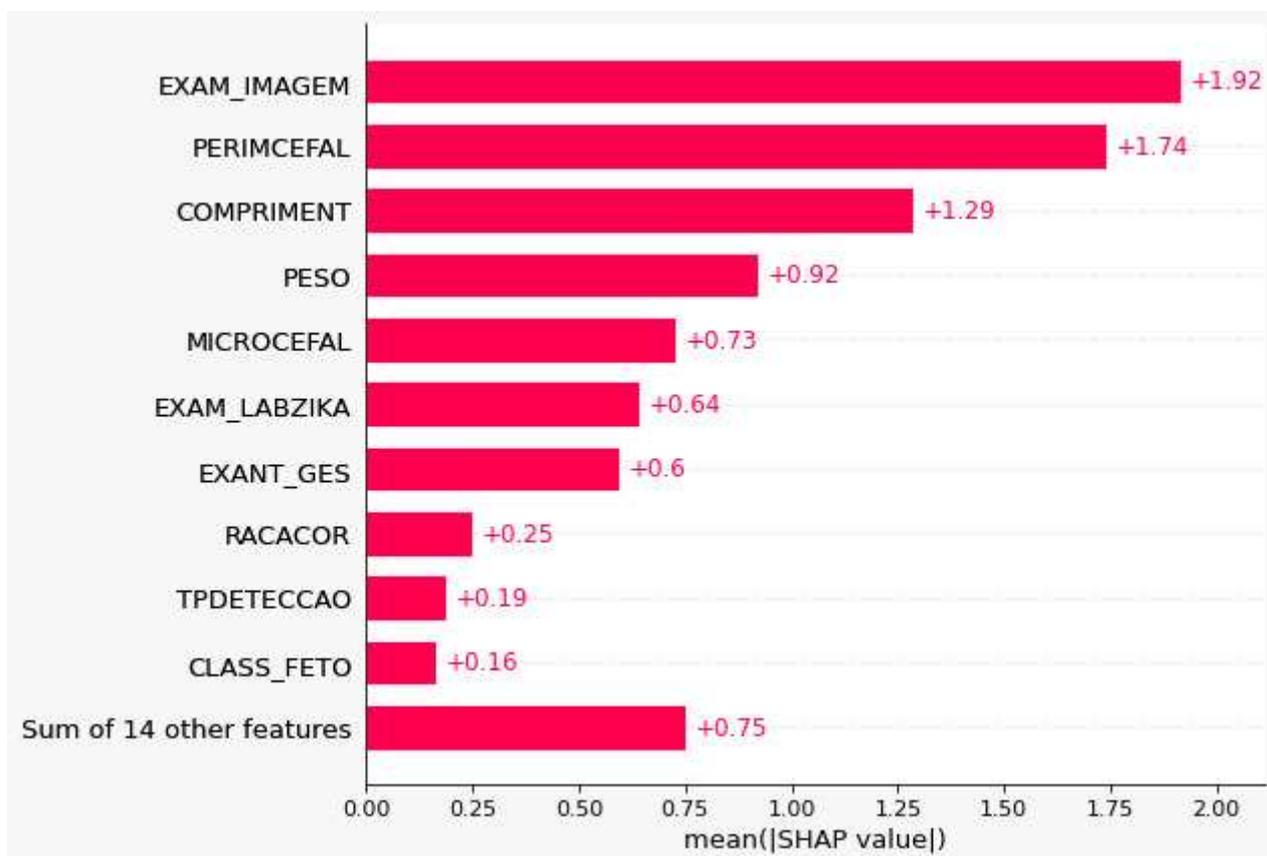


Figura 3. Gráfico de importância SHAP ordena a importância das variáveis na predição do modelo.

Nesse sentido, ao analisar o gráfico de dependência SHAP entre as principais variáveis explicativas nota-se que o critério de classificação por exame de imagem (ultrassom, tomografia ou ressonância) está relacionado à confirmação do caso (Figura 4A). Assim como valores mais baixos de perímetro cefálico também se relacionam a uma maior probabilidade de confirmação da SCZ (Figura 4B). É possível obter tais achados ao perceber que os valores das variáveis mencionadas estão acima do valor zero no eixo y, o que indica demonstra a importância do valor da variável para a predição da classe positiva.

Os painéis seguintes demonstram a interação do perímetro cefálico com demais variáveis de importância para o modelo (Figuras 4C – 4F). Desse modo, a correlação entre menores valores de perímetro cefálico tende a confirmar o caso de SCZ quando apresentam interação com a classificação final por exame de imagem (Figura 4C), menores valores de comprimento (Figura 4D), peso ao nascer <2500g (Figura 4E) e partos prematuros (idade gestacional menor que 37 semanas) (Figura 4F). Os desfechos desfavoráveis ao nascer (perímetro cefálico menor, déficit estatural, baixo peso ao nascer e prematuridade) contribuíram positivamente e com maior magnitude para a confirmação da SCZ na amostra analisada.

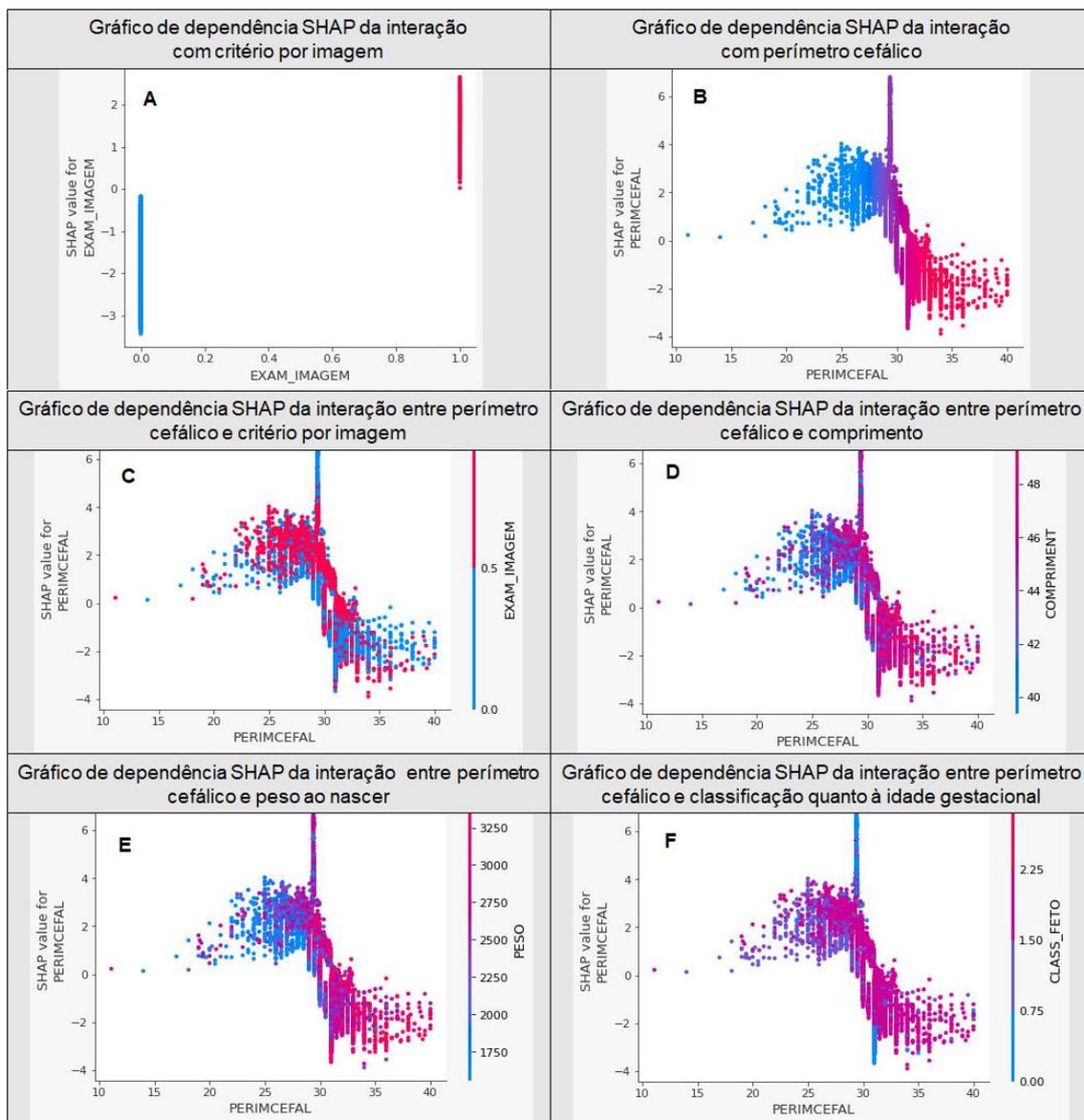


Figura 4. Painel de dependência SHAP.

Finalmente, verificou-se a aplicação do modelo XGBoost na predição dos casos classificados como “em investigação” (Figura 5) e a probabilidade retornada desses casos serem confirmados por SCZ foi de 7,36%. Destacamos que embora a maioria dos casos tenham sido classificados pelo modelo de aprendizado de máquina como descartados (92,64%), acredita-se que eles tenham sido classificados como descartados devido à ausência de exames pré-natais, tanto laboratoriais, quanto de imagem, para confirmação da infecção pelo ZIKV. Dos casos em investigação, apenas 4,8% das gestantes realizaram exame laboratorial para ZIKV e 2,4% dos recém-nascidos. Além disso, durante a

gestação, entre os casos em investigação, 57,9% não realizaram nenhuma ultrassonografia, ou o campo foi ignorado no sistema.

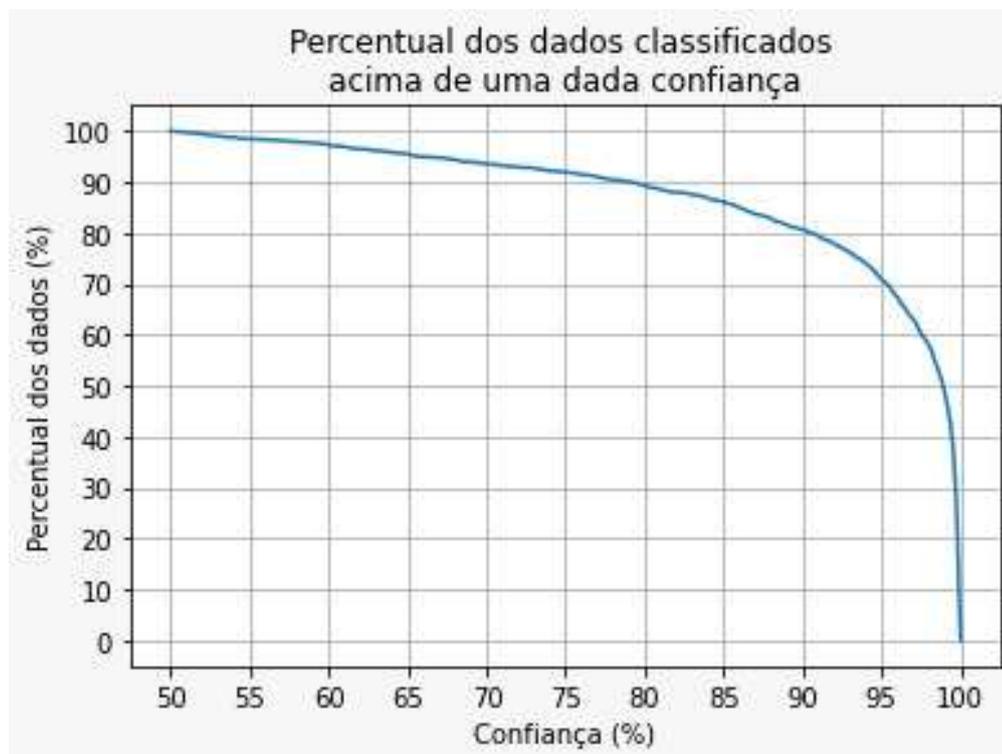


Figura 5. Confiança do modelo na classificação dos casos em investigação.

Discussão

Com os dados de base populacional do Brasil foi possível desenvolver um modelo computacional para classificar os casos de SCZ e prever a confirmação, ou não, dos casos que permanecem em investigação no sistema RESP-Microcefalia. A confiança do modelo em classificar os casos em investigação foi superior a 90% em mais de 70% dos dados. E por isso, reforça-se que o mesmo pode ser utilizado pela vigilância para analisar e apoiar a tomada de decisão quanto ao rastreamento e gerenciamento dos casos.

O algoritmo XGBoost apresentou um desempenho superior aos demais algoritmos comparados em termos de discriminação entre as classes com base nos fatores de risco conhecidos entre crianças com exposição intrauterina ao ZIKV. Nesse sentido, reforçamos que o algoritmo não é capaz de prever e

identificar novos fatores de risco para a classificação dos casos. E sim, ele é capaz de estimar a probabilidade de um novo caso notificado no sistema ser classificado como confirmado ou descartado, com base nos atributos já conhecidos, favorecendo assim o gerenciamento oportuno pela vigilância.

Existem algumas diferenças notáveis entre os casos “em investigação” e “confirmados” (material suplementar 2). A principal delas é a variável “Exam_Imagem”, justamente a que trata a confirmação do caso utilizando como critério os exames de imagem. Veiga & colaboradores (2021)¹⁷ ao propor um algoritmo de classificação para os casos suspeitos de SCZ obteve a melhor precisão (83%) quando os registros e relatórios de imagem estavam disponíveis, corroborando com os nossos achados. Além disso, observamos que a variável “Exam_labZika” também se difere entre as classes “em investigação” e “confirmados”. Esses resultados reforçam a necessidade de esforços públicos na disponibilização de exames diagnósticos para confirmação da SCZ¹⁸.

Assim, ressalta-se a importância de realizar os exames em tempo oportuno para detecção do RNA viral pela reação em cadeia da polimerase, mediada por transcrição reversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) em soro ou sangue até sete dias após o início dos sintomas, ou em amostra de urina até 14 dias². Por se tratar de uma doença assintomática na maioria dos casos (aproximadamente 80%)¹⁹, a gestante, mesmo diante de manifestações clínicas inespecíficas, como febre e cefaleia, deve procurar um serviço de saúde e comunicar a suspeita para que os profissionais investiguem o caso e se faça o diagnóstico laboratorial nesse tempo.

Em relação as variáveis relacionadas ao recém-nascido, o perímetro cefálico, o comprimento e o peso foram os mais importantes para o modelo. Tais desfechos se relacionam com a gravidade da infecção, com redução do perímetro cefálico, déficit de estatura e baixo peso ao nascer²⁰⁻²². A associação desses desfechos com a SCZ reforça a importância da assistência à saúde da gestante, pois fatores como baixo peso ao nascer e prematuridade, apesar de serem determinantes da mortalidade infantil, podem ser, em parte, evitáveis diante do acompanhamento de qualidade do pré-natal e acesso aos serviços de saúde^{23,24}, e não somente acompanhado pela quantidade de consultas

realizadas. Nesse sentido, a qualidade da assistência às gestantes infectadas pelo ZIKV se inicia com a oferta de exames diagnósticos para notificação e investigação em tempo oportuno. A qualidade do acompanhamento pode ser determinante na redução ou reversão desses fatores de risco e de óbitos.

O modelo final proposto apresentou uma alta capacidade de classificar corretamente os casos de SCZ, porém seus resultados devem ser interpretados considerando suas limitações. Apesar de se tratar de dados provenientes de uma população grande e representativa nacionalmente, os mesmos não podem ser generalizados para outras populações e países. Além disso, as análises ficam restritas as variáveis disponíveis no RESP – Microcefalia. Outra possível limitação é a interpretabilidade restrita aos atributos da base de treinamento. Também pode-se considerar que modelos XGBoost são complexos e difíceis de explicar. Tal limitação é contornada quando utilizamos os gráficos provenientes do SHAP para interpretar tais resultados e inferir importância e direção aproximada dos impactos as variáveis influentes no modelo.

Conclusão

Desenvolvemos um modelo XGBoost com alta capacidade preditiva para classificar adequadamente os casos confirmados e descartados de SCZ no Brasil. Os modelos de aprendizado de máquina supervisionada estão cada vez mais sendo utilizados na área da saúde, e o uso do SHAP facilita a explicabilidade do modelo desenvolvido, e, portanto, pode ser incorporado na rotina de vigilância das anomalias congênitas associadas à infecção pelo ZIKV para apoiar o departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) na tomada de decisão quanto a classificação final e gerenciamento oportuno dos casos.

Desse modo, em situações de emergência de saúde pública, esse modelo desenvolvido poderá apoiar o processo de investigação e tomada de decisão, além da elaboração de programas com protocolos de risco, por utilizar um sistema de abrangência nacional e com capacidade para diminuir o número de subnotificações de casos confirmados da SCZ, por meio de investigações mais

ágeis, entendendo que a informação em saúde é decisiva para o planejamento de políticas públicas e para continuidade da assistência às gestantes e às crianças principalmente na oferta de ações de estimulação precoce, além de permitir o desenvolvimento de protocolos de classificação de risco com base nas variáveis mais influentes demonstradas no SHAP.

Referências bibliográficas

1. DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**. V. 51, n.30, 2017.
2. DUARTE, Geraldo et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus Zika. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 30, n. esp1, e2020609, 2021. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000500017&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 12 fev. 2023. Epub 28-Fev-2021. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-4974202100017.esp1>.
3. BRASIL. **PORTARIA GM/MS Nº 420, DE 2 DE MARÇO DE 2022**. Dispõe sobre a inclusão da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Ministério da Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, edição 43, seção 1, p. 56. 04 mar. 2022.
4. BRASIL. Boletim Epidemiológico da situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, 2015 a 2020. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 52, n. 4, p. 1–24, 2021b.
5. Paixao ES, Rodrigues LC, Costa MDCN, de Carvalho-Sauer RCO, Oliveira WK, Cardim LL, Schuler-Faccini L, Andrade RFS, Rodrigues MS, Brickley EB, Veiga RV, Costa LC, Carmo EH, Smeeth L, Barreto ML, Teixeira MG. Population-based surveillance for congenital zika virus syndrome: a latent class analysis of recorded cases from 2015-2018. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2022 Jun 29;22(1):530. doi: 10.1186/s12884-022-04860-3. PMID: 35768806; PMCID: PMC9245223.
6. N Costa MC, Cardim LL, Teixeira MG, Barreto ML, Carvalho-Sauer RCO, Barreto FR, Carvalho MSI, Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Andrade RFS, Rodrigues MS, Veiga RV, Oliveira JF, Fernandes QHRF, Costa LC, Coelho GE, Paixao ES. Case Fatality Rate Related to Microcephaly Congenital Zika Syndrome and Associated Factors: A Nationwide Retrospective Study in Brazil †. **Viruses**. 2020 Oct 29;12(11):1228. doi: 10.3390/v12111228. PMID: 33138282; PMCID: PMC7692842.

7. ABRASCO. Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil. **Rev bras epidemiol** [Internet]. 2016Apr;19(Rev. bras. epidemiol., 2016 19(2)). Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020001>
8. HILTON, C.B. et al. Personalized predictions of patient outcomes during and after hospitalization using artificial intelligence. **npj Digit. Med.**, v.3, n.51, doi.org/10.1038/s41746-020-0249-z, 2020.
9. N. V. Chawla, K. W. Bowyer, L. O.Hall, W. P. Kegelmeyer, “SMOTE: synthetic minority over-sampling technique,” **Journal of artificial intelligence research**, 321-357, 2002.].
10. Kohavi R, John GH. Wrappers for feature subset selection. **Artificial intelligence**, 1997; 97(1),273-324.
11. Cerqueira FR, Ferreira TG, Oliveira AP, Augusto DA, Krempser E, Barbosa HJC et al. Nicesim: an open-source simulator based on machine learning techniques to support medical research on prenatal and perinatal care decision making. **Artificial Intelligence in Medicine** 2014; 62(3),193-201, 2014.
12. Tohka J, Van Gils M. Evaluation of machine learning algorithms for health and wellness applications: A tutorial. **Computers in Biology and Medicine** 2021; 132, 104324, doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104324
13. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O. Scikit-learn: Machine Learning in Python. **Journal of Machine Learning Research** 2011; 12, 2825-2830.
14. Lundberg, S.M., Lee, S.-I., 2017. A unified approach to interpreting model predictions. **Adv. Neural Inf. Process. Syst.** 4765–4774.
15. FERNANDES, Daniel L. et al. Investigation of the visual attention role in clinical bioethics decision-making using machine learning algorithms. **Procedia Computer Science**, v. 108, p. 1165-1174, 2017.
16. Badr, W., 2019. **Why feature correlation matters.... A lot!** Towar. Data Sci. Disponível em:< <https://towardsdatascience.com/why-feature-correlation-matters-a-lot-847e8ba439c4>>. Acesso em: 12 de fev. 2022.
17. Veiga, R.V., Schuler-Faccini, L., França, G.V.A. *et al.* Classification algorithm for congenital Zika Syndrome: characterizations, diagnosis and validation. **Sci Rep** 11, 6770 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86361-5>
18. França GVA de, Pedi VD, Garcia MH de O, Carmo GMI do, Leal MB, Garcia LP. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados

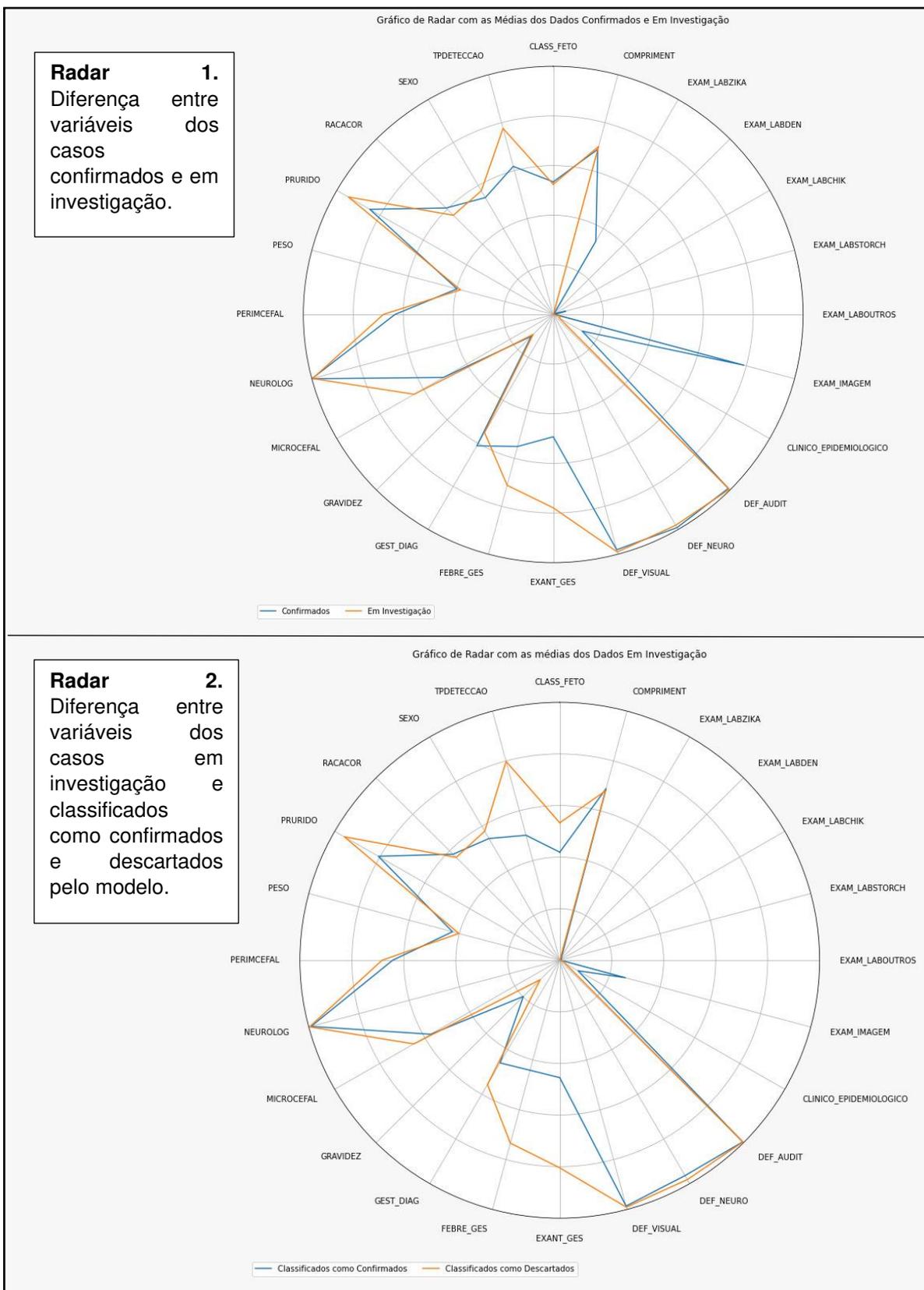
em 2015-2016. **Epidemiol Serv Saúde** [Internet]. 2018;27(2). Available from: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000200014>

19. Garcia, Leila Posenato. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento**. Brasília; IPEA; 2018. 54 p.
20. BRASIL P, PEREIRA JP JR, MOREIRA ME, RIBEIRO NOGUEIRA RM, DAMASCENO L, WAKIMOTO M. et. al. **Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro**. N Engl J Med., v. 375, n. 24, p. 2321 -2334, dez. 2016b.
21. **SANTOS, S. F. M.**; SOARES, F. V. M.; ABRANCHES, A. D.; COSTA, A. C. C.; GOMES-JÚNIOR, S. C. S.; FONSECA, V. M.; MOREIRA, M. E. L. Nutritional profile of newborns with microcephaly and factors associated with worse outcomes. **CLINICS**, v. 74, p. 1-7, 2019.
22. **SANTOS, S. F. M.**; SOARES, F. V. M.; ABRANCHES, A. D.; COSTA, A. C. C.; MOREIRA, M. E. L.; MATOS FONSECA, V. Infants with microcephaly due to ZIKA virus exposure: nutritional status and food practices. **Nutrition Journal**, v. 18, p. 4-11, 2019.
23. BRASIL. Boletim Epidemiológico: Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 51, n. 33, p. 1–28, 2020.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2020/2021: uma análise da situação de saúde e da qualidade da informação**. Brasília, 2021c. 422 p.

Material complementar 1. Atributos restantes após seleção de acordo com a equipe de pesquisadores e a literatura., bem como estudo aprofundado do conjunto de dados.

ATRIBUTOS	DESCRIÇÃO
RACACOR	Cor ou raça materna declarada
SEXO	Sexo do recém-nascido
PESO	Peso ao nascer em gramas
COMPRIMENT	Comprimento ao nascer em centímetros
PERIMCEFAL	Perímetro cefálico ao nascer em centímetros
MICROCEFAL	Tipos de alterações congênicas detectadas
DEF_NEURO	Informação de deficiência neurológica entre as alterações congênicas detectadas
DEF_AUDIT	Informação de deficiência auditiva entre as alterações congênicas detectadas
DEF_VISUAL	Informação de deficiência visual entre as alterações congênicas detectadas
TPDETECCAO	Momento em que foi identificada a alteração congênita
GEST_DIAG	Idade gestacional, em semanas, em que foi detectada a alteração congênita
GRAVIDEZ	Tipo de Gravidez
CLASS_FETO	Classificação do nascido vivo quanto ao período gestacional no momento do parto.
FEBRE_GES	Febre na gestação
EXANT_GES	Exantema na gestação
PRURIDO	Informação de prurido entre outros sinais e sintomas durante a gestação
NEUROLOG	Informação de acometimento neurológico entre outros sinais e sintomas durante a gestação
CLASSIFIN	Classificação final do caso
ETIOLOGIA	Etiologia da infecção
EXAM_LABZIKA	Critério Laboratorial (Zika) para classificação final do caso
EXAM_LABDEN	Critério Laboratorial (Dengue) para classificação final do caso
EXAM_LABCHIK	Critério Laboratorial (Chikungunya) para classificação final do caso
EXAM_LABSTORCH	Critério Laboratorial (STORCH) para classificação final do caso
EXAM_LABOUTROS	Critério Laboratorial (outros) para classificação final do caso
EXAM_IMAGEM	Critério de Imagem (ultrassom/tomografia/ressonância) para classificação final do caso
CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO	Critério Clínico-epidemiológico para classificação final do caso

Material suplementar 2 – Gráfico radar da diferença entre as variáveis na classificação dos casos de SCZ.



7.2 Artigo 2: Mapeamento da Síndrome congênita pelo Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade no Brasil: uma análise espacial

Resumo

Introdução: O conhecimento e avaliação das consequências, principalmente nutricionais, que podem acometer crianças com Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) ainda precisa avançar, principalmente por meio de abordagens espaciais, que permitem analisar vulnerabilidades locais para geração de uma atitude de vigilância.

Objetivo: O presente estudo objetiva analisar a distribuição espacial dos casos de SCZ em crianças brasileiras e sua associação com baixo peso ao nascer e prematuridade.

Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo ecológico com dados secundários anonimizados do sistema nacional de Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia). Para verificar a existência de associação espacial foi calculado o *Local Indicators of Spatial Association* (LISA), univariada e bivariada.

Resultados: A SCZ está associada localmente ao baixo peso ao nascer e a prematuridade. Dos 1.834 casos confirmados de SCZ durante o período de 2015 a 2021 no Brasil, 31,2% nasceram com baixo peso e 14,7% eram prematuros. Além disso, os resultados da análise LISA bivariada mostram aglomerados de municípios com alta incidência de SCZ e alta incidência de baixo peso ao nascer e prematuridade na região Nordeste.

Conclusão: Nossos resultados demonstraram que há associação espacial da SCZ no Brasil, e entre a SCZ e riscos nutricionais. Assim, esse estudo pode contribuir na detecção de áreas vulneráveis, com alta incidência da SCZ, e dessa forma auxiliar no monitoramento e avaliação dos seus impactos.

Palavras-chave: Infecção pelo Zika vírus, Zika vírus, Análise espacial, Recém-nascido de baixo peso, Recém-nascido prematuro.

Introdução

A propagação do Zika vírus nos últimos anos acarretou uma situação epidemiológica preocupante, visto a associação da infecção com complicações neonatais e infantis como, microcefalia, síndromes neurológicas e malformações congênitas (STEFANIK et al., 2018). No Brasil, entre os anos de 2015 e 2021, foram notificados 20.444 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo vírus Zika (BRASIL, 2022).

O impacto sobre o feto pode se dar pela transmissão direta do agente ou indiretamente, como repercussão da infecção materna, levando a uma restrição de crescimento intrauterino (RCIU) ou desencadeando um parto prematuro. As infecções congênitas podem ser assintomáticas ao nascimento ou com manifestações clínicas precoces ou tardias, com envolvimento multissistêmico e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Algumas alterações podem tornar-se evidentes anos depois, comprometendo o cognitivo na idade escolar, ou com outros prejuízos mais tardios (CUNHA et al., 2016; DEHLENDORF et al., 2017).

O baixo peso ao nascer (BPN) é determinante para a morbimortalidade infantil. Além de estar associado ao déficit cognitivo e de crescimento, leva ao aumento do risco de doenças crônicas não transmissíveis na fase adulta (WHO, 2004). Também pode ser consequência da prematuridade e/ou restrição do crescimento intrauterino. Essas duas condições podem ocorrer isoladamente ou simultaneamente, pois também podem ser decorrentes da desnutrição materna e, portanto, comprometer o crescimento fetal e aumentar o risco de baixa estatura, baixa estatura e deficiência de micronutrientes (TOURINHO; REIS, 2013; WELLS et al., 2020). Assim, o peso ao nascer é um indicador que reflete as condições nutricionais do recém-nascido e da gestante (BRASIL, 2012; ZAGO et al., 2017).

Situações de déficits nutricionais propiciam e agravam as infecções que, por sua vez, atuam como o fator desencadeante de processos carências, criando

um ciclo, com formas clínicas e graves capazes de produzir má formação do sistema nervoso central (SNC), incluindo a microcefalia (CRUZ et al., 2016).

Neste cenário epidemiológico desafiador e concomitante com as consequências de desvios nutricionais na infância é imprescindível que as ações de enfrentamento de novas epidemias ocorram de maneira efetiva. Para superar essa situação perversa que compõe o panorama brasileiro, são exigidas medidas eficientes e urgentes. O conhecimento e avaliação das implicações, principalmente nutricionais, que podem ser ocasionadas pelas arboviroses são uma abordagem que deve ser adotada para o planejamento, gestão e análise da situação de saúde para tomada de decisão assertiva (PEREIRA; TOMASI, 2016).

Diante disso, o monitoramento dos casos de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus (SCZ), com incorporação de modelos estatísticos espaciais e técnicas de geoprocessamento, é uma ferramenta que permite a geração de uma atitude de vigilância e o direcionamento das ações de saúde expressos em serviços mais resolutivos, integrais e, sobretudo, humanizados.

Reconhecendo as condições de maior vulnerabilidade biológica e social desta população, que podem ser agravadas por infecções durante a gestação, e que o estado nutricional possui influência decisiva sobre o crescimento, desenvolvimento infantil e os riscos de morbimortalidade, o presente estudo objetiva analisar a distribuição espacial dos casos SCZ em crianças brasileiras e sua associação com baixo peso ao nascer e prematuridade.

Metodologia

Desenho do estudo e fonte de dados

Trata-se de um estudo retrospectivo ecológico com dados secundários anonimizados do sistema nacional de Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia), disponibilizado periodicamente pelo Ministério da Saúde na plataforma de dados abertos do DATASUS e acessíveis para tabulação pelo endereço eletrônico: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>. Contempla informações dos anos de 2015 a 2021, entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 52/2021 (8/11/2015 a 31/12/2021), período referente

ao início da notificação obrigatória no RESP-Microcefalia até o momento da coleta dos dados consolidados.

Esse período caracteriza-se pelo início da epidemia de Zika vírus (ZIKV) e da declaração de situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), com notificação dos casos de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) possivelmente associadas a infecção congênita pelo ZIKV, ocasionando a síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ).

Participantes

Foram incluídos 1.834 casos confirmados de recém-nascidos e crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus em todo o Brasil, notificados no RESP - Microcefalia. Não foram incluídos os casos classificados como prováveis, em investigação, inconclusivos ou descartados. Também não foram incluídos dados incompletos.

Variáveis

As variáveis investigadas foram a incidência de SCZ no Brasil, bem como a incidência de baixo peso ao nascer e prematuridade nessa população. Valores brutos de casos confirmados de SCZ, baixo peso ao nascer e prematuridade foram usados para calcular as taxas de incidência. As taxas de incidência foram expressas continuamente por 1.000 habitantes, no nível municipal.

A classificação do baixo peso ao nascer foi definida como inferior a 2.500g (BRASIL, 2011). A prematuridade foi definida como menos de 37 semanas completas (menos de 259 dias) de gestação (BRASIL, 2002).

Análise espacial

Para melhor compreender a dinâmica espacial da SCZ no Brasil foram elaborados mapas da concentração de casos, para os anos estudados, utilizando técnicas de geoprocessamento.

Para o mapeamento das áreas afetadas, fez-se necessário conhecer a localização geográfica dos casos notificados pelo RESP-Microcefalia. O município foi considerado como unidade básica por ser a menor unidade espacial

em que os dados são disponibilizados. Todos os municípios foram incluídos nessa análise espacial, independentemente da existência de casos notificados.

O gráfico de dispersão Local Indicators of Spatial Association – *LISA* foi usado para comparar o valor de cada município com seus vizinhos, considerando os limítrofes, e verificar a dependência espacial. O *LISA* permite identificar um valor específico para cada unidade territorial, as regiões aglomeradas e com padrões significativos de associação espacial. Graficamente as regiões com associação espacial são separadas em quadrantes: alto-alto; baixo-baixo; alto-baixo e baixo-alto (VISSOCI et al., 2018; COSTA et al., 2018).

O gráfico de dispersão *LISA* possibilita observar a distribuição em quatro associações. O quadrante 1 possuindo os valores alto-alto (município com incidência elevada e seus vizinhos também); o quadrante 2 baixo-baixo (município com baixa incidência e seus vizinhos também); o quadrante 3 baixo-alto (município com baixa incidência, porém seus vizinhos apresentam elevadas incidências), e o quadrante alto-baixo (município apresenta alta incidência, mas está cercado por municípios com baixa incidência). Nesses dois últimos estão as unidades de análise que são considerados exceções em suas respectivas regiões (VISSOCI et al., 2018; COSTA et al., 2018).

O mapeamento foi realizado no QGIS versão 3.28. A análise do *LISA* foi realizada utilizando o software GEODA versão 1.14.0. O nível de significância adotado para a associação espacial foi de 5%.

Aprovação ética

O presente estudo dispensa aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) por se tratar de dados secundários de domínio público sem informações pessoais que permitam identificar os casos estudados (anonimizados). Assim, garantimos seu sigilo e fica dispensada a avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n° 466, de 12 de dezembro de 2012.

Resultados

De 2015 a 2021, foram confirmados 1.834 casos de SCZ no Brasil. Dos casos confirmados, 572 (31,2%) nasceram com baixo peso e 270 (14,7%) prematuros.

Na análise univariada do LISA foram identificados municípios com alta incidência de SCZ, localizadas no quadrante alto-alto, nas regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste. Embora, um grande número de municípios no quadrante alto-alto se concentrou na região Nordeste do Brasil, com destaque para o estado de Pernambuco. No entanto, a incidência da SCZ encontra-se distribuída por todo o território nacional (Figura 1).

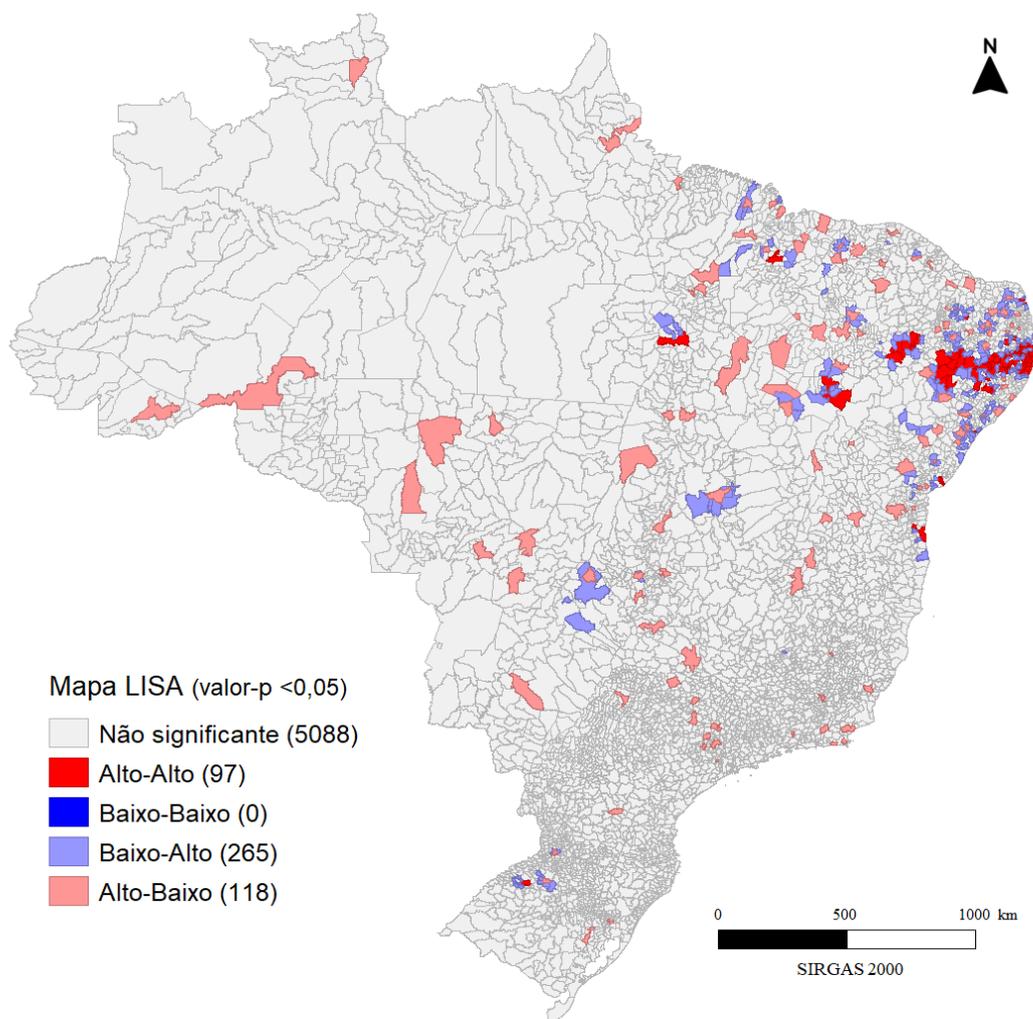


Figura 1. Associação espacial da incidência de SCZ, LISA univariada.

A análise LISA bivariada foi realizada, com foco na evidência de uma possível relação espacial entre o padrão de disseminação do ZIKV e o baixo peso ao nascer e a prematuridade. Essa análise classifica o município em relação aos seus vizinhos, utilizando como critério a continuidade (fronteira).

Os resultados da análise LISA bivariada mostram aglomerados de municípios com alta incidência de SCZ e alta incidência de baixo peso ao nascer nas regiões Sul, Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste. Semelhantemente a incidência de ZIKV na análise univariada, os municípios do quadrante alto-alto para baixo peso ao nascer tenderam a se concentrar no Nordeste.

Os padrões de distribuição espacial do baixo peso ao nascer torna-se mais difusa nos quadrantes baixo-alto (azul claro) e alto-baixo (vermelho claro). Trata-se de municípios com baixa incidência de SCZ cercadas por áreas com alta incidência de baixo peso ao nascer, enquanto as áreas alto-baixo (vermelho claro) são o inverso (Figura 2).

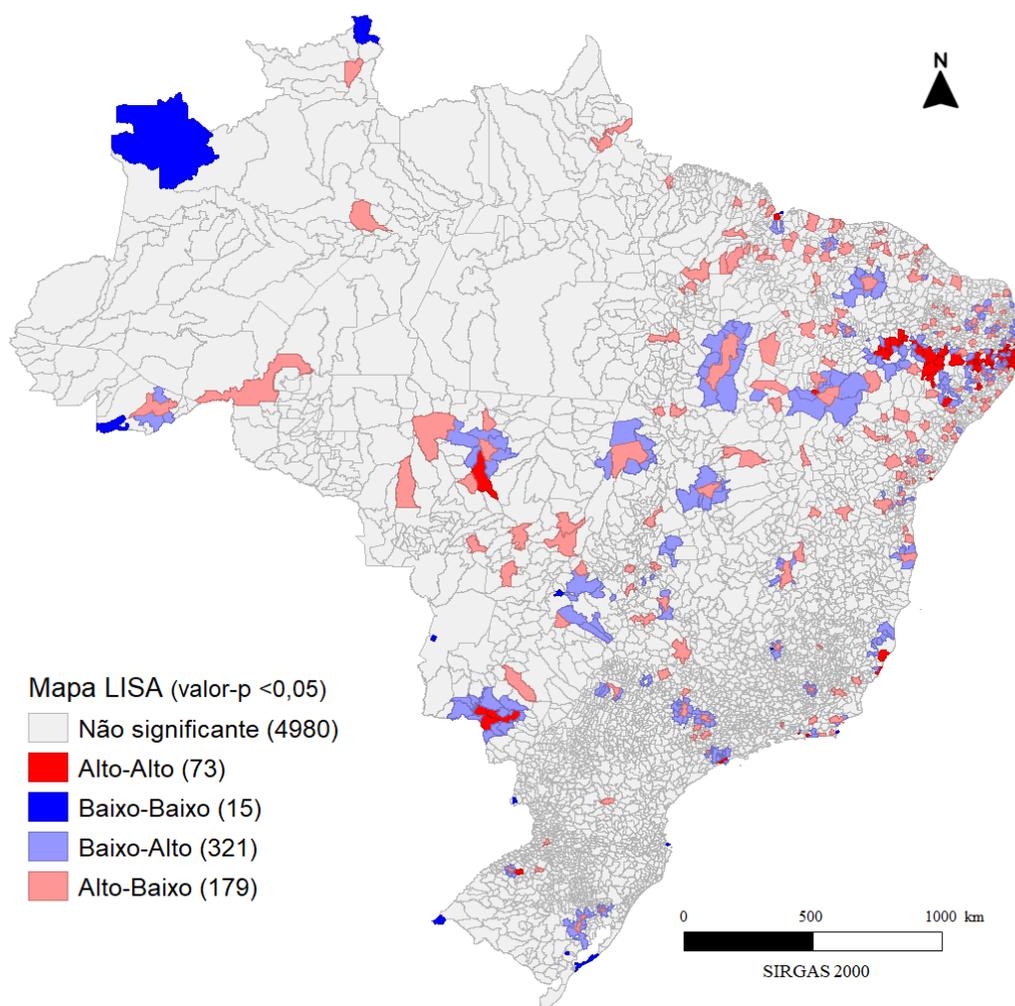


Figura 2. Associação espacial entre incidência de SCZ e baixo peso ao nascer, LISA bivariada.

Já na análise LISA bivariada da incidência de SCZ associada espacialmente à prematuridade, há municípios no quadrante alto-alto nas regiões Sul, Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste. Apesar dessa disseminação, aglomerados alto-alto são observados principalmente na região Nordeste.

Observa-se que os quadrantes alto-baixo (vermelho claro), municípios com alta incidência de SCZ cercados por municípios com baixa incidência de prematuros e o contrário em municípios do quadrante baixo-alto (azul claro) estão dispersos em todo território brasileiro. Esse padrão de distribuição espacial foi o mesmo padrão observado em relação ao baixo peso ao nascer (Figura 3).

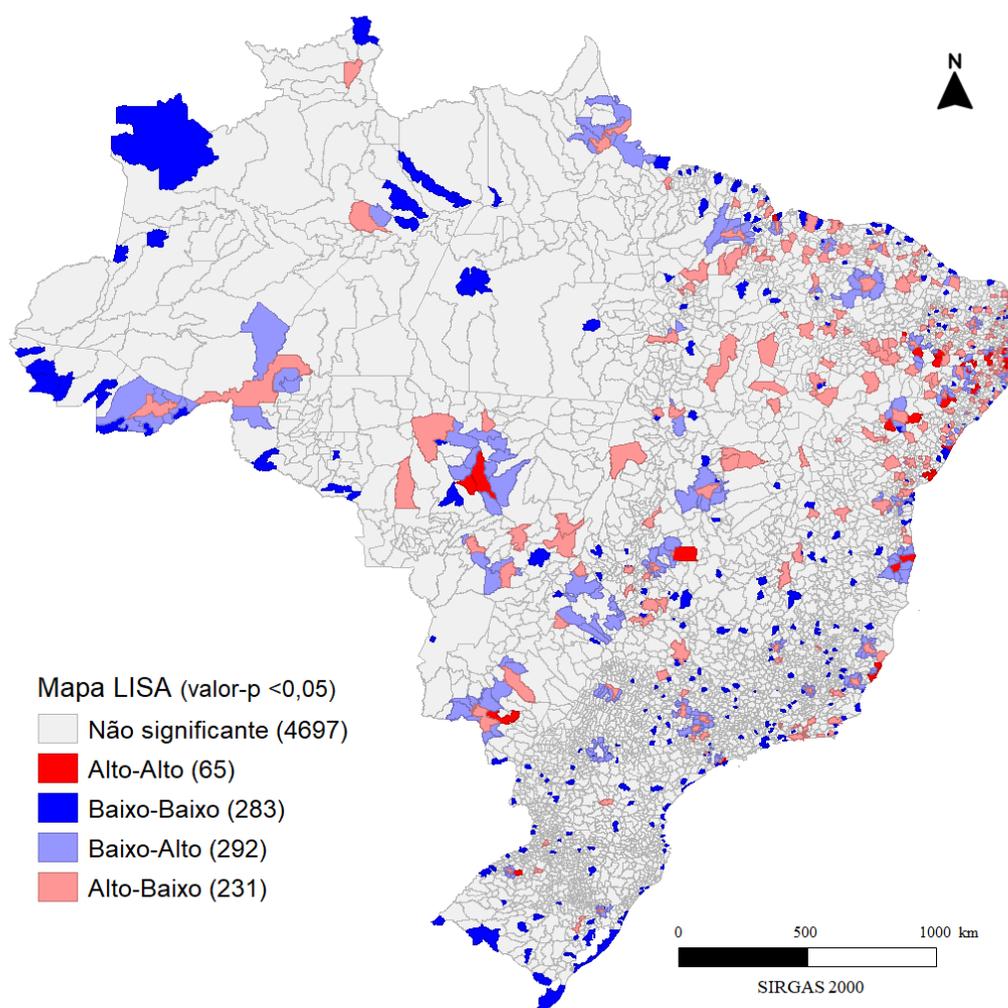


Figura 3. Associação espacial entre incidência de SCZ e prematuridade, LISA bivariada.

Discussão

Nossos resultados demonstraram que a incidência da SCZ está distribuída espacialmente por todo o território brasileiro, com casos nas cinco regiões do país. Esse achado corrobora o fato de que o vetor do vírus Zika está presente em praticamente todos os municípios brasileiros (ZARA et al., 2016).

Outro resultado observado foi a alta incidência de SCZ na região Nordeste, com destaque para aglomerados em Pernambuco. O estudo de Vissoci et al. (2018) também aponta para esse agrupamento da infecção pelo ZIKV na região Nordeste, e destaca que a maior carga da epidemia de microcefalia ocorreu no Nordeste. Explorando esse cenário, nós também identificamos aglomerados

Alto-Alto significativos ($p < 0,05$) nos mapas LISA da análise bivariada da incidência de SCZ e microcefalia em Pernambuco (material suplementar 1).

Ademais, há insights de que o estado de Pernambuco seja o ponto provável de introdução e disseminação do ZIKV no Brasil (COSTA et al., 2020). Um estudo publicado recentemente sobre desigualdade e segregação de renda nas cidades brasileiras encontrou que nove entre dez cidades com maior desigualdade de renda e pobreza do Brasil estão na região Nordeste (SOUZA FILHO et al., 2022). Esses e outros fatores, como de infraestrutura urbana, de acesso à água e saneamento básico impactam diretamente na capacidade de dispersão das arboviroses e destacam áreas prioritárias para ações governamentais, como encontrado por Cruz et al. (2020).

Nas análises bivariadas, encontramos que o baixo peso ao nascer e a prematuridade estão espacialmente associados à SCZ, destacando a alta incidência desses desfechos na população estudada, de 31,2% para baixo peso ao nascer e 14,7% de prematuros. Na população brasileira, a incidência de baixo peso ao nascer foi de 8,5% em 2017, segundo dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) (BRASIL, 2019), enquanto a prematuridade variou de 10,87% a 9,95% entre 2012 e 2019 (MARTINELLI et al., 2021). Os dados de nosso estudo reafirmam a alta incidência de baixo peso ao nascer e prematuridade em crianças com a SCZ, e reforçam o complexo problema de saúde pública desses desfechos, com impacto maior em regiões com piores condições socioeconômicas.

Nos mapas das análises bivariadas do Índice Local de Moran (LISA), observa-se uma distribuição espacial dispersa das classificações alto-baixo e baixo-alto (material suplementar 2). Ou seja, municípios, como Porto Velho/RO, Rio Branco/AC, Manaus/AM e Belém/PA com alta incidência de SCZ, mas com baixa incidência de baixo peso ao nascer e prematuridade (vermelho claro), bem como municípios, como Santo André/SP e São Bernardo do Campo/SP com baixa incidência de SCZ, mas com alta incidência de baixo peso ao nascer e prematuridade (azul claro). Esse achado reforça a relação entre as condições nutricionais e de saúde neonatais e infantis, com questões sociais, ambientais e econômicas, que precisam ser exploradas territorialmente, uma vez que essas

variáveis também influenciam na ocorrência de ZIKV e desfechos desfavoráveis ao nascer (CARVALHO, 2013; COSTA et al., 2018).

Nessa perspectiva, a disseminação do ZIKV no Brasil traz muitas preocupações: o contexto social e ecológico, de precárias condições sanitárias, favorece a proliferação das arboviroses (SALVI, 2021); a atual estratégia de combate ao vetor na maioria das áreas tem sido ineficaz; o clima tropical e as condições ambientais são favoráveis para a atividade e reprodução do vetor; cidades lotadas e com intenso fluxo de viajantes tornam o Brasil não apenas vulnerável a grandes surtos, mas também um ponto de dispersão de casos para o resto do mundo (VERAS et al., 2016; DONATELI et al., 2019).

Assim, apesar do fim da epidemia e das arboviroses terem recuado do debate público, o ZIKV continua sendo uma ameaça concreta (MOURÃO, 2020), considerando o número de crianças com SCZ, e o fato de seu principal vetor, o *Aedes aegypti*, se disseminar pelos centros urbanos que se estabelecem um alerta constante para a saúde pública (AVELINO-SILVA; RAMOS, 2017) e possível novo surto (MOURÃO, 2020).

Uma limitação deste estudo foi o uso de dados de apenas uma base de dados, os dados secundários do Registro de Eventos em Saúde Coletiva – Microcefalia (RESP - Microcefalia), pois há limitações na presença de variáveis socioeconômicas e demográficas, além da ausência de variáveis sobre a saúde neonatal, como os resultados dos testes de triagem neonatal e a alimentação nas primeiras horas de vida, sendo por aleitamento materno, com ou sem complemento de fórmula. Como ponto forte, destacamos o uso de métodos espaciais para analisar a SCZ nas cinco regiões do Brasil e o uso de variáveis de puericultura, como baixo peso ao nascer e a prematuridade, aspectos pouco explorados na literatura científica. Assim, mais estudos são necessários para avançar no conhecimento sobre as consequências nutricionais, de crescimento e desenvolvimento, causadas pela Síndrome congênita do Zika vírus.

Conclusão

O presente estudo permitiu reconhecer a distribuição da CZS em todo o território brasileiro, com alguns clusters mais marcantes e mais concentrados na

região Nordeste do país, principalmente no estado de Pernambuco. Portanto, a detecção de áreas vulneráveis (alto-alto e alto-baixo) ajuda a monitorar e avaliar os impactos da alta incidência de SCZ no território. Esse mapeamento é fundamental tendo em vista a recente epidemia que tivemos de ZIKV e a possibilidade de um novo surto global da doença. Por meio dessa análise, é possível determinar padrões sobre a situação da SCZ em uma área, destacando disparidades espaciais que levam à delimitação de áreas de risco para baixo peso ao nascer e prematuridade.

Referências Bibliográficas

AVELINO-SILVA, V. I.; RAMOS, J. F. Arboviroses e políticas públicas no Brasil. **Revista Ciências Em Saúde**, v. 7, n. 3, p. 1, 2017.

BRASIL. **Saúde da Criança** - Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil [Internet]. Vol. 54, Série Cadernos de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica.; 2002. 100 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/crescimento_desenvolvimento.pdf

BRASIL. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde** [Internet]. Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. Ministério da Saúde. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. 1-30 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento** (Cadernos de Atenção Básica, nº 33), 2012. 272 p. Available from: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5319015/mod_resource/content/0/saude_crianca_desenvolvimento.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2019 uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças imunopreveníveis e na imunização**. Brasília, 2019. 520p.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Boletim Epidemiológico**: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas 1 a 6, 2022. v. 53. p. 1–21, 2022.

CARVALHO, A. I. DE. Determinantes Sociais, econômicos e ambientais da saúde. In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Ed.). **A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário**. Fiocruz/Ip ed. Rio de Janeiro: 2013.

COSTA, S. DA S. B. et al. Spatial analysis of probable cases of dengue fever, chikungunya fever and zika virus infections in Maranhao State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, n. 1, p. 1–11, 25 out. 2018.

COSTA, L. C. et al. New Insights on the Zika Virus Arrival in the Americas and Spatiotemporal Reconstruction of the Epidemic Dynamics in Brazil. **Viruses**, v. 23, n. 13, p.1-12, Dec. 2020. doi: 10.3390/v13010012.

CRUZ R de SBLC, Filho MB, Caminha M de FC, Souza E da S. Protocolos de atenção pré-natal à gestante com infecção por Zika e crianças com microcefalia: justificativa de abordagem nutricional. **Rev Bras Saúde Matern Infant**. 2016;16(1):103–10.

CRUZ, E. d'A., CUNHA, M. A. O, GALINDO, J. M. Síndrome congênita do Zika vírus no Recife – Pernambuco: características e distribuição espacial. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 44, n. 2, p. 130-151abr/jun. 2020.

CUNHA RV, GENIOLE LAI, BRITO CAA, FRANÇA NPS, NETO OGS, NASCIMENTO DDG et al. **Zika abordagem clínica na atenção básica**. 2016: 1-72. Available from:
<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/15672/1/Zika%20-%20Abordagem%20cl%C3%ADnica%20na%20aten%C3%A7%C3%A3o%20b%C3%A1sica.pdf>

DEHLENDORF, C. et al. Facilitating State-Wide Collaboration around Family Planning Care in the Context of Zika. **Women's Health Issues**, v. 27, n. 4, p. 392–399, 2017.

DONATELI, C. P. et al. Endemic Disease Control Agents' perception on the fight against *Aedes aegypti* and the prevention of arbovirus infections in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 10, p. 1–15, 2019.

MARTINELLI, K. G. et al. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Revista Brasileira de Estudos de População** [online]. 2021, v. 38. Disponível em:
<<https://doi.org/10.20947/S0102-3098a0173>>.

MOURÃO, L. N. M. Zika no Brasil: determinações de classe, gênero e raça. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 8, p. 1-3, 2020.

PEREIRA, B. dos S.; TOMASI, E. Instrumento de apoio à gestão regional de saúde para monitoramento de indicadores de saúde. **Epidemiologia e**

Serviços de Saúde, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.

SALVI, F. I.; BUSATO, M. A.; ROMAN JÚNIOR, V. A.; KORB, A.; LUTINSKI, J. A. Fatores ambientais e climáticos associados à ocorrência de *Aedes aegypti*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, e56410918544, 2021

SOUZA FILHO et al. Inequality and income segregation in Brazilian cities: a nationwide analysis. **SN Soc Sci**, v.2, n.191, p. 1-22, 2022.
<https://doi.org/10.1007/s43545-022-00491-9>

STEFANIK, M. et al. Characterisation of Zika virus infection in primary human astrocytes. **BMC Neuroscience**, p. 1–8, 2018.

TOURINHO A, REIS L. Peso ao Nascer: Uma Abordagem Nutricional. **Com Ciências Saúde**. 2013;22(4):19–30.

VERAS, M. A. et al. Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 2, p. 225–228, jun. 2016.

VISSOCI, J. R. N. et al. Zika virus infection and microcephaly: Evidence regarding geospatial associations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 4, p. 1–16, 2018.

WELLS JC, SAWAYA AL, WIBAEK R, MWANGOME M, POUILLAS MS, YAJNIK CS, et al. The double burden of malnutrition: a etiological pathways and consequences for health. **Lancet** [Internet]. 2020;395(10217):75–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32472-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32472-9).

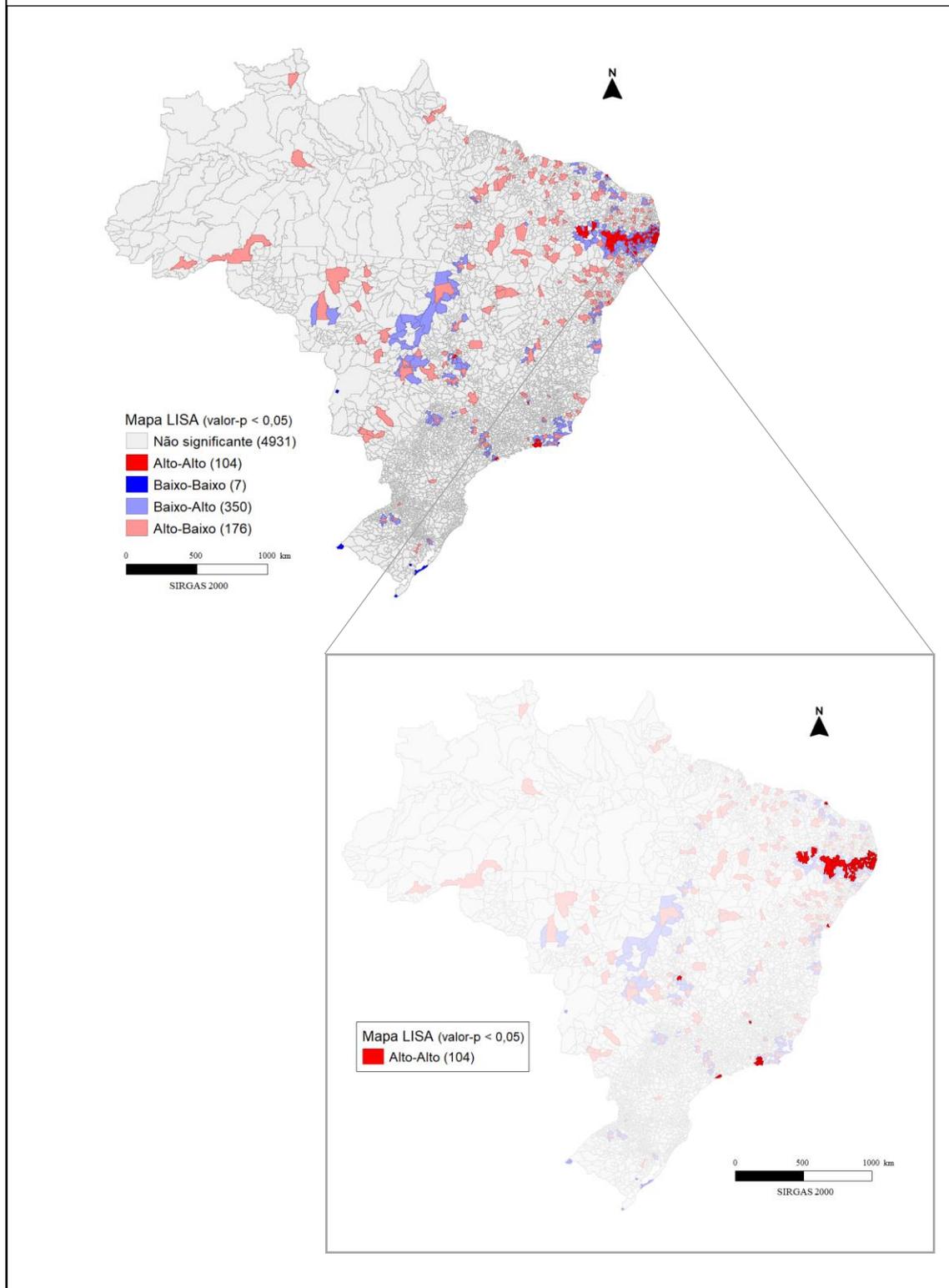
WHO. **Low Birthweight: country, regional and global estimates**, 2004: 1-31. Available from:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43184/9280638327.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ZAGO, J. T. de C. et al. Associação entre o desenvolvimento neuropsicomotor e fatores de risco biológico e ambientais em crianças na primeira infância. **Revista CEFAC**, v. 19, n. 3, p. 320–329, 2017.

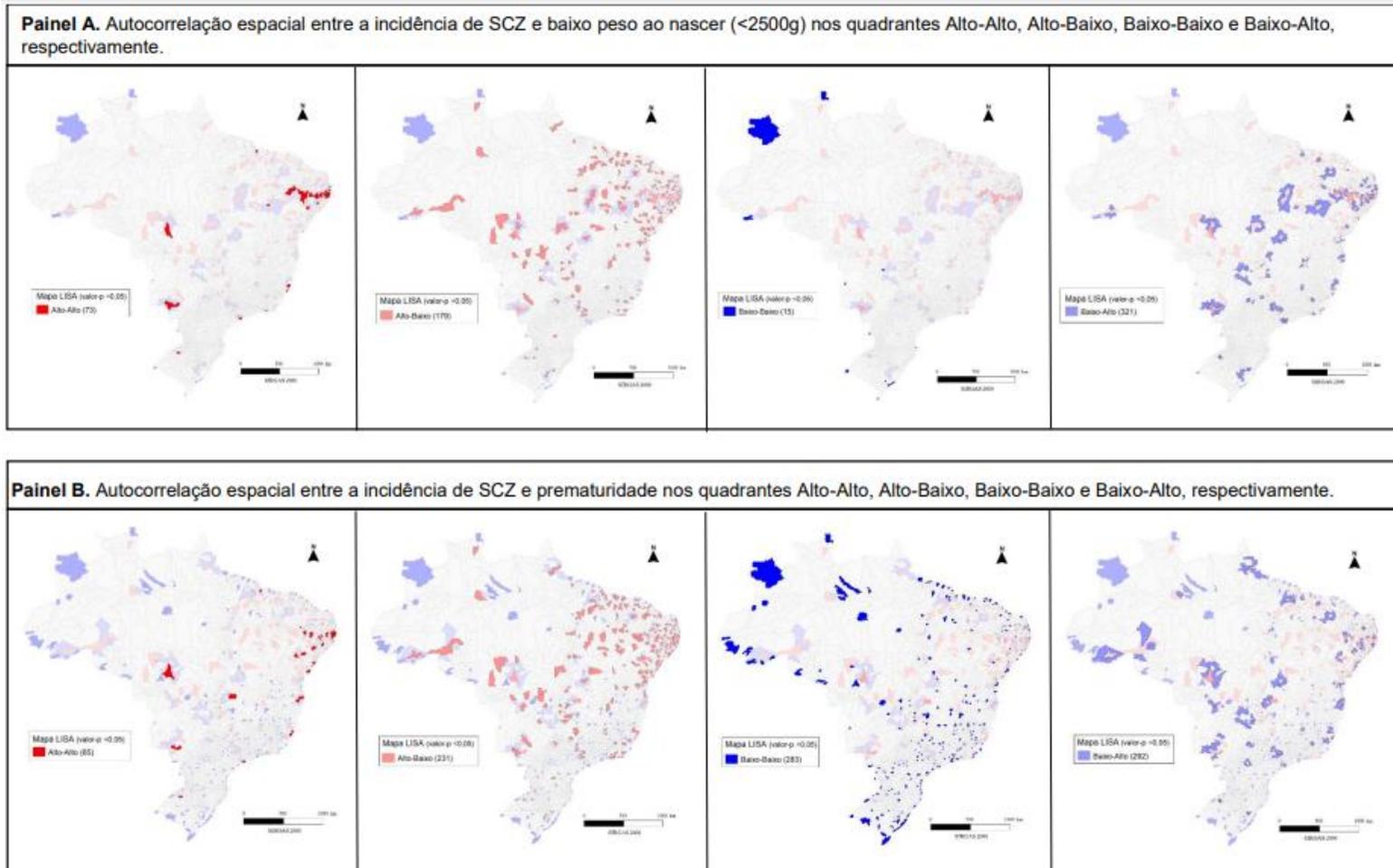
ZARA, A. L. de S. A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e serviços de saúde**: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil, v. 25, n. 2, p. 391–404, 2016.

Material suplementar 1 - Associação espacial entre incidência de SCZ, microcefalia na análise LISA bivariada.

Mapa. Autocorrelação espacial entre a incidência de SCZ e microcefalia, com destaque no quadrante Alto-Alto para o estado de Pernambuco.



Material suplementar 2 - Associação espacial entre incidência de SCZ, baixo peso ao nascer e prematuridade nos quatro quadrantes da análise LISA bivariada.



7.3 Artigo 3: Mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus no Brasil: uma análise de sobrevivência

Resumo

Introdução: A circulação do vírus Zika no Brasil modificou o cenário epidemiológico de manifestações neurológicas mundialmente.

Objetivo: Investigar os fatores associados à mortalidade de crianças brasileiras com Síndrome Congênita pelo Zika vírus.

Método: Trata-se de um estudo retrospectivo de base nacional que incluiu dados anonimizados de todos os nascidos vivos confirmados com síndrome congênita pelo Zika vírus notificados no RESP-Microcefalia nos anos de 2015 a 2021 (n = 1.735). Os modelos de riscos proporcionais de Cox com estimativa de Hazard ratio (HRs) foram usados para avaliar os preditores independentes de mortalidade, ajustando pelo tipo e gravidade das alterações congênitas.

Resultado: Ao longo dos 7 anos de acompanhamento, 164 (9,45%) casos evoluíram à óbito. O tempo até a ocorrência do óbito variou de 0 a 2.081 dias. No modelo ajustado de Cox, o muito baixo peso ao nascer foi um preditor independente de mortalidade em crianças com SCZ (HR, 2,51; IC95%, 1,24 – 5,10), mostrando um aumento significativo no risco de morte.

Conclusão: Nossos achados sugerem que o muito baixo peso ao nascer impacta na sobrevivência de crianças com exposição intrauterina ao Zika vírus, independente da alteração congênita da SCZ.

Palavras-chave: Zika vírus; Mortalidade; Análise de Sobrevivência; Modelos de Riscos Proporcionais; Estimativa de Kaplan-Meier

Introdução

A Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) é um conjunto de alterações congênicas, cerebrais, neurológicas, visuais, auditivas e neuropsicomotoras, em indivíduos com exposição intrauterina ao Zika vírus (ZIKV) (LINDEN et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2020). A associação dessas malformações congênicas com o ZIKV foi descoberta no Brasil, em 2015, a partir do aumento expressivo de casos de microcefalia, inicialmente em Recife, capital do estado de Pernambuco (TEIXEIRA, 2016).

Nesse contexto de emergência de saúde pública foi criado o RESP - Microcefalia. Trata-se de um formulário online no qual os casos e óbitos suspeitos de microcefalia e, ou alterações do sistema nervoso central associadas à infecção pelo ZIKV são notificados imediatamente ao Ministério da Saúde. Até o final de 2015, 4.749 casos suspeitos haviam sido notificados nesse sistema (GARCIA, 2018).

No período mais crítico da epidemia, entre 2015 e 2016, a incidência de microcefalia chegou a 6-8 casos a cada 10 mil Nascidos Vivos (NV). Enquanto em anos pré-epidêmicos, entre 2010 e 2014, essa mesma incidência não chegava a 1 caso por 10 mil NV (BRASIL, 2021a). Apesar da microcefalia ser o sinal mais evidente, ela por si só não é determinante da SCZ. Há outros sinais e sintomas, além da microcefalia fetal ou pós-natal, como calcificação intracraniana, ventriculomegalia, epilepsia, disfagia, distúrbios respiratórios, do sono e comportamento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e irritabilidade, que também estão associados a ela (BRASIL et al., 2016b; FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016; TEIXEIRA et al., 2020).

Estudos recentes indicam que a presença de microcefalia e sua gravidade são importantes fatores preditores de óbito entre crianças nascidas vivas com SCZ. E que a taxa de letalidade entre casos de microcefalia congênita relacionada à síndrome pelo Zika no Brasil é de 10% (IC 95% 9,2–10,7). Além de que, até o terceiro ano de vida, crianças com SCZ têm até 11 vezes mais chances de morrer em comparação com crianças sem a síndrome.

No entanto, pouco se sabe sobre o impacto da SCZ na mortalidade e seus fatores associados. Diante da vulnerabilidade dessa população, urge a

necessidade de investigar outros fatores, como o peso ao nascer e prematuridade, que também podem influenciar, direta ou indiretamente na sobrevivência e risco de morte dessas crianças.

Logo, a partir de dados do Brasil, país da América Latina mais afetado pelo ZIKV (RIBEIRO, 2017), objetiva-se identificar os fatores associados à mortalidade de crianças brasileiras com Síndrome Congênita pelo Zika vírus.

Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo de base nacional que incluiu dados anonimizados de todos os nascidos vivos confirmados com síndrome congênita pelo Zika vírus notificados no RESP-Microcefalia nos anos de 2015 a 2021, período referente ao início da notificação obrigatória no Brasil até a consolidação dos dados de 2021, totalizando sete anos de acompanhamento.

Por se tratar de dados secundários de domínio público sem informações pessoais que permitam identificar os casos estudados (anonimizados), o estudo dispensa aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n ° 466, de 12 de dezembro de 2012.

População

No período de 2015 a 2021, nós identificamos 1.834 nascidos vivos (NV) com SCZ. Foram incluídos todos os nascidos vivos registrados e classificados no RESP como confirmados para SCZ (quando apresentavam classificação final como confirmado e, simultaneamente, etiologia para Zika vírus) que haviam o registro da data de nascimento. As perdas devido a ausência do preenchimento da data de nascimento foi de 22 NV. Logo, além de excluirmos deste estudo os óbitos fetais e natimortos (n = 77), os nascidos vivos sem a data de nascimento também foram excluídos. Após exclusões e perdas, identificamos 1.735 nascidos vivos elegíveis para o nosso estudo.

Fonte de dados

Os dados foram extraídos do Registro de Eventos em Saúde Pública – Microcefalia (RESP - Microcefalia), disponibilizados periodicamente na plataforma de dados abertos do DATASUS e acessíveis para tabulação pelo endereço eletrônico: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>.

Esse sistema foi desenvolvido no contexto da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) pelo Brasil em 2015 para que casos suspeitos de microcefalias e, ou alterações do sistema nervoso central associados à infecção pelo Zika vírus fossem notificados imediatamente ao Ministério da Saúde e isso facilitasse a investigação e o acompanhamento dos casos (Garcia, 2018).

Desde então, a vigilância da Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) ocorre no sistema RESP - Microcefalia, a partir do preenchimento de um formulário eletrônico para notificação de todos os casos e óbitos suspeitos, envolvendo fetos, recém-nascidos, crianças, abortos e natimortos, pelos profissionais de saúde.

Variáveis do estudo

Consideramos como exposição os casos confirmados de SCZ em que a classificação final do caso no RESP - Microcefalia fosse confirmada (“CLASSIFIN” = 1), e ao mesmo tempo apresentasse como etiologia para a infecção o Zika vírus (“ETIOLOGIA” = 1). O desfecho foi o óbito dos 1.735 casos confirmados de SCZ, que foram acompanhados desde a data de nascimento (DT_NASC) até o óbito (DT_OBITO) ou final do período do estudo (dezembro de 2021), para as censuras (DT_ULT_ALT). As informações sobre a data de nascimento, a data do óbito e a data da última atualização do registro também foram obtidas no RESP - Microcefalia.

As covariáveis extraídas desse registro foram os dados sobre a idade materna, raça/cor materna declarada, região brasileira de residência, sexo do recém-nascido, peso ao nascer, tipos de alterações congênitas detectadas, momento em que foi identificada a alteração congênita, tipo de gravidez, classificação do nascido vivo quanto ao período gestacional no momento do parto, perímetro cefálico e presença e momento de exantema na gestação.

A variável “PESO” foi categorizada em muito baixo peso ao nascer (<1500g); baixo peso ao nascer ($\geq 1500\text{g} - <2500\text{g}$); peso adequado ao nascer ($\geq 2500\text{g} - < 4000\text{g}$); e macrosomia ($\geq 4000\text{g}$). Já a variável prematuridade não precisou sofrer tratamento, visto que no banco de dados original a mesma já se apresenta as seguintes categorias: Pré-termo (menor que 37 semanas de gestação); A termo (idade gestacional entre 37 e 41 semanas e 6 dias); e Pós-Termo (idade gestacional igual ou maior que 42 semanas), como preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

A variável tipo de alteração congênita também já se encontra categorizada no banco de dados. As alterações congênitas são divididas em: Presença de microcefalia apenas; Presença de microcefalia com alteração do SNC; Presença de microcefalia com outras alterações congênitas; e Ausência de microcefalia, com outras alterações congênitas.

Análises estatísticas

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas e estimativa de medidas de tendência central e dispersão de acordo com sua distribuição. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Na análise bivariada, a associação dessas variáveis com o óbito foi avaliada por meio do teste qui-quadrado de Pearson para frequências e teste t de Student para médias.

Análises de sobrevida foram realizadas para avaliar a relação entre a síndrome congênita pelo Zika vírus e mortalidade. Nessas análises, foi utilizada a variável tempo até a ocorrência do óbito, definida em dias, entre a data inicial (data de nascimento) até a data do evento de interesse (óbito) ou término do seguimento, ou seja, a data da última atualização do registro (censura).

As curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para comparar a probabilidade de sobrevida segundo os grupos de interesse. Para avaliar os preditores independentes de mortalidade foi considerado o modelo de riscos proporcionais de Cox, obtendo estimativas de Hazard ratio (HR) e seus respectivos ICs de 95%. A suposição de

proporcionalidade do risco ao longo do tempo foi avaliada com base nos resíduos de Schoenfeld.

As variáveis de ajuste foram identificadas por meio de um modelo teórico e selecionadas por meio de um gráfico acíclico direcionado (DAG), elaborado no programa DAGitty (<http://www.dagitty.net/>) (Figura 1). Assumimos a hipótese de que a síndrome congênita pelo Zika vírus (SCZ) pode provocar o óbito. Para o modelo teórico, construído com base na literatura, a variável microcefalia foi considerada como associada simultaneamente à exposição e ao desfecho, tratando-se, portanto, do conjunto mínimo de ajuste suficiente para estimar o efeito total do SCZ e óbito.

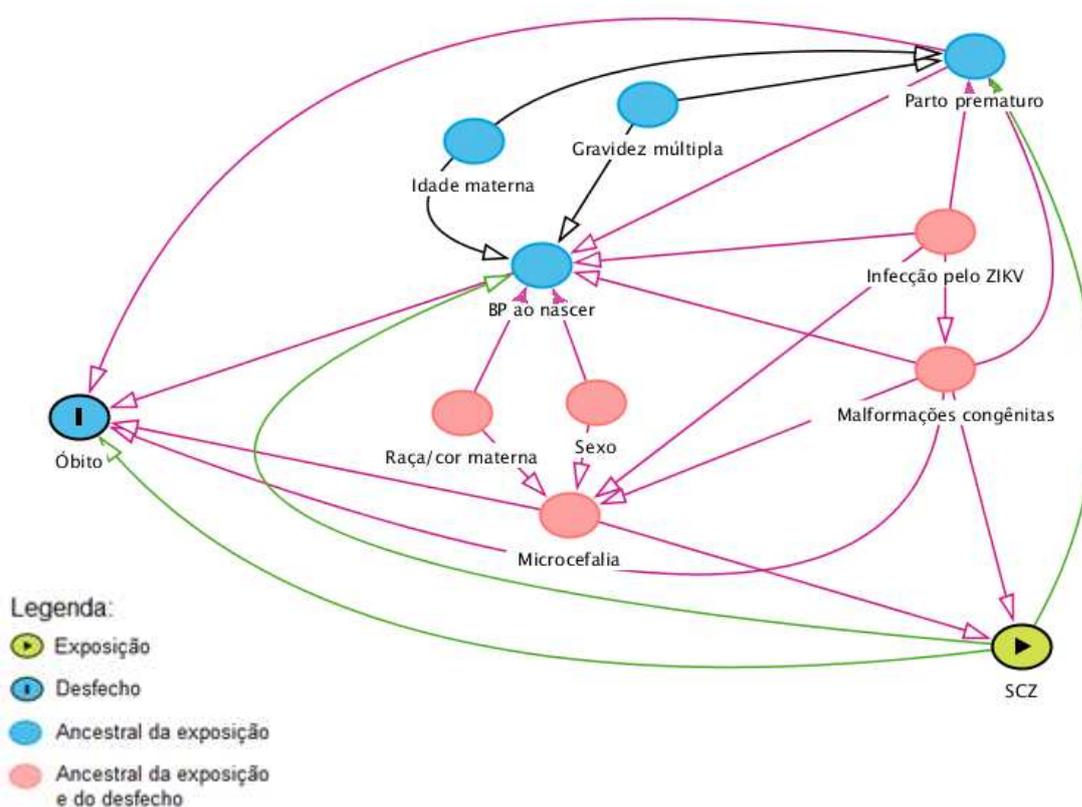


Figura 1. Gráfico acíclico direcionado da associação entre a síndrome congênita pelo Zika vírus e o óbito.

SCZ – Síndrome Congênita pelo Zika vírus; BP ao nascer – Baixo peso ao nascer; ZIKV – Zika vírus.

A seleção das variáveis foi baseada na literatura e no resultado da análise bivariada, de forma que as variáveis com $p\text{-valor} \leq 0,20$ foram consideradas significativas e incluídas no modelo. Para a seleção do modelo final, foi utilizada

a estratégia de modelagem *backward* pelo teste de Wald. As variáveis que apresentaram preditores mais fracos foram retiradas uma a uma até restarem apenas preditores estatisticamente significativos (p -valor $< 0,05$). Em todas as análises, foram considerados apenas os dados completos registrados. Nós testamos a imputação de dados no modelo, porém não houve mudança nas conclusões das análises estatísticas (material suplementar 1).

Na análise de Cox, dois modelos foram propostos: modelo 1 (bruto), modelo 2 (ajustado por microcefalia). A medida de qualidade do ajuste utilizada no modelo final foi a estimativa da probabilidade de concordância estimada pelo modelo de Cox foi de 0,721, concluindo-se que o poder preditivo deste modelo é muito bom. Para todos os testes, o nível de significância foi fixado em 5%. As análises foram realizadas com o software R 4.2.2.

Resultados

Ao longo dos 7 anos de acompanhamento, 164 (9,45%) casos evoluíram para óbito, dos quais 95 (57,93%) eram do sexo feminino, 138 (82,93%) residiam na região Nordeste e 67 (40,85%) tinham apenas microcefalia. O mesmo padrão se observa entre os sobreviventes, no qual 53,85% são do sexo feminino, 78,10% residem na região Nordeste e 43,22% apresentam apenas microcefalia. As características sociodemográficas maternas, da infecção, gestacionais e do recém-nascido sobreviventes e não sobreviventes são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas nas variáveis sociodemográficas e clínicas da infecção entre sobreviventes e não sobreviventes (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas maternas, da infecção, gestacionais e do recém-nascido sobreviventes e não sobreviventes com Síndrome Congênita pelo Zika vírus em sete anos de seguimento

Características	Sobreviventes (n = 1.571)	Não sobreviventes (n = 164)	p - valor
Variáveis sociodemográficas maternas			
Idade, anos	27 (7.0)	26 (6.9)	0.6942
Raça/cor, n (%)			0.4251
Branca	132 (8.4)	12 (7.3)	
Negra	80 (5.1)	4 (2.44)	

Amarela	15 (0.1)	-	
Parda	672 (42.8)	73 (44.5)	
Indígena	4 (0.2)	1 (0.6)	
Missing	668 (42.5)	74 (45.1)	
Região de residência, n (%)			0.2004
Norte	41 (2.6)	7 (4.2)	
Nordeste	1227 (78.1)	136 (82.9)	
Sudeste	185 (11.8)	12 (7.3)	
Sul	10 (0.6)	-	
Centro oeste	108 (6.9)	9 (5.5)	
Variáveis gestacionais			
Momento de identificação da alteração congênita, n (%)			<0.001
Intrauterina	394 (25.1)	60 (36.6)	
Pós-Parto	726 (46.2)	53 (32.3)	
Missing	451 (28,7)	51 (31.1)	
Tipo de gravidez, n (%)			0.8117
Única	1421 (90.5)	148 (90.2)	
Dupla	19 (1.2)	1 (0.6)	
Tripla ou mais	3 (0.2)	-	
Missing	128 (8.1)	15 (9.1)	
Variáveis clínicas da infecção durante a gestação			
Presença de febre na gestação, n (%)			0.1019
Sim	462 (29.4)	57 (34.8)	
Não	661 (42.1)	55 (33.5)	
Missing	448 (28.5)	52 (31.7)	
Exantema na gestação, n (%)			0.5033
Sim, no 1º trimestre	522 (33.2)	62 (37.8)	
Sim, no 2º trimestre	157 (10)	10 (6.1)	
Sim, no 3º trimestre	49 (3.1)	5 (3.0)	
Sim, sem especificação do trimestre	60 (3.8)	4 (2.4)	
Não apresentou exantema	401 (25.5)	45 (27.4)	
Não Sabe	382 (24.3)	38 (23.2)	
Variáveis relacionadas a confirmação da infecção pelo ZIKV			
Critério para classificação final do caso, n (%)			<0.001
Laboratorial (Zika)	490 (31.2)	68 (41.5)	
Imagem (ultrassom/tomografia/ressonância)	1312 (83.51)	103 (62.8)	
Clínico-epidemiológico	211 (13.4)	25 (15.2)	
Variáveis do recém-nascido			
Sexo feminino, n (%)	846 (53.8)	95 (57.9)	<0.001
Perímetro cefálico, centímetros	30 (2.0)	28 (2.37)	<0.001
Peso ao nascer, gramas	2689 (590)	2230 (590.75)	<0.001
Tipos de alterações congênitas, n (%)			<0.001

Microcefalia apenas	679 (43.2)	67 (40.8)
Microcefalia com alteração do SNC	460 (29.3)	31 (18.9)
Microcefalia com outras alterações congênitas	149 (9.5)	37 (22.6)
Alterações congênitas sem microcefalia	43 (2.7)	10 (6.1)

SNC – Sistema Nervoso Central.

O tempo de vida variou de 0 a 2.081 dias, e aproximadamente 75% dos casos sobreviveram até 240 dias. Observamos que nos primeiros dias de vida a probabilidade de morte é maior, com 4,55% dos óbitos ocorrendo nos primeiros 30 dias e 5,7% até os 60 dias de vida. Essa probabilidade vai aumentando lentamente até alcançar aproximadamente 8,6% aos 840 dias de vida (Figura 2A).

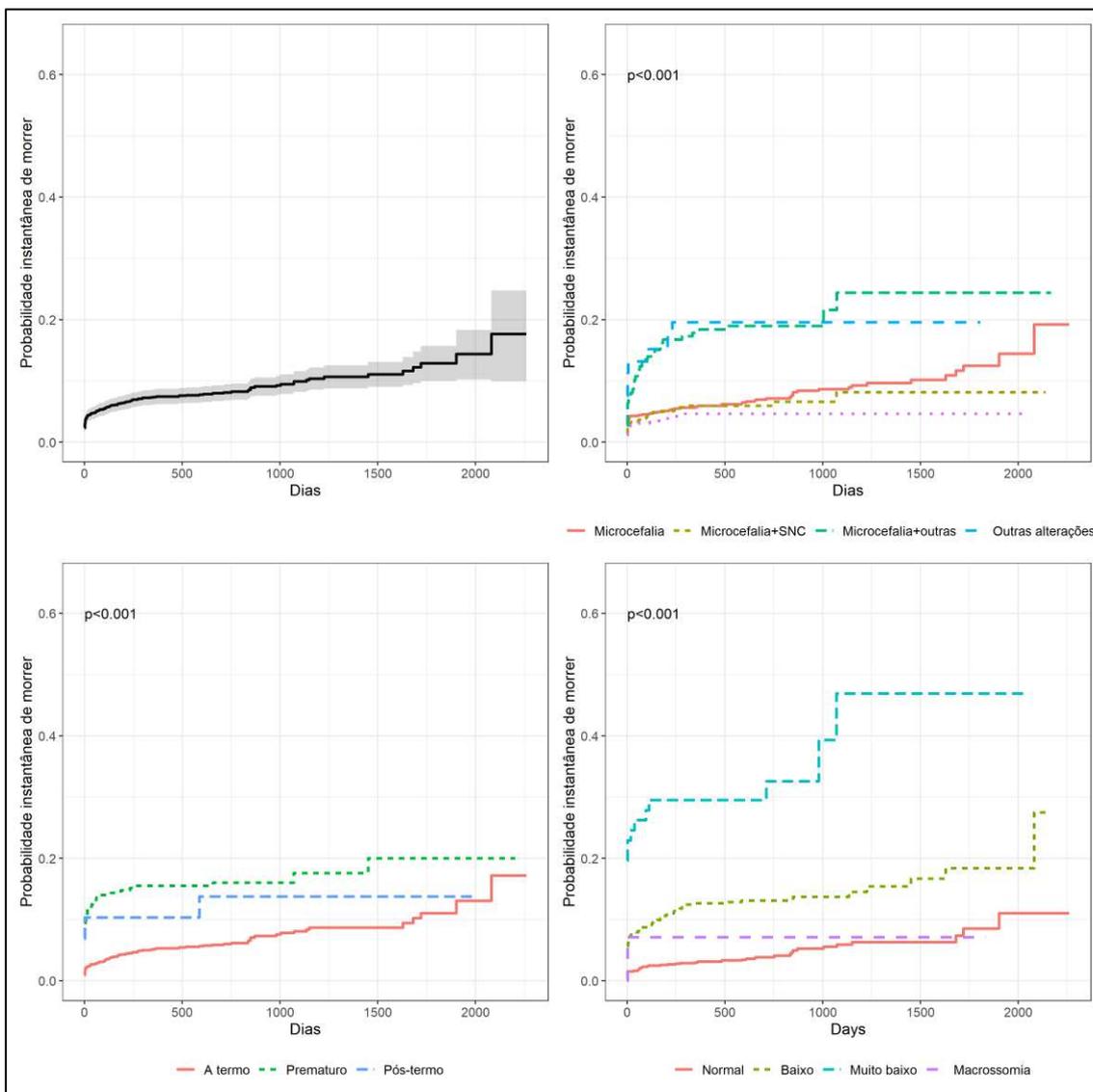


Figura 2. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de nascidos vivos com Síndrome Congênita pelo Zika vírus, segundo o tipo e gravidade das alterações congênitas, peso ao nascer e classificação do recém-nascido quanto a idade gestacional. Valor -p pelo teste de Log-rank.

Ainda de acordo com a curva de sobrevivência, a probabilidade de morte em crianças com SCZ e que apresentam microcefalia e outras alterações congênitas declina rapidamente com o decorrer dos dias. Esse mesmo comportamento é observado em crianças com SCZ sem microcefalia, mas com outras alterações congênitas. A probabilidade de morte nesses dois grupos é até 3x maior comparado aos demais grupos nos primeiros 30 dias. Ao final do acompanhamento, a probabilidade de morte nesses dois grupos foi de aproximadamente 20% (Figura 2B).

As crianças com SCZ que tiveram parto prematuro tem probabilidade de morte maior do que as crianças que nasceram a termo ou pós-termo. Porém, observa-se que tanto os prematuros quanto os pós-termo são afetados de forma semelhante nos primeiros dias, com probabilidade de morte próxima aos 10% em ambas classificações. Porém, com o decorrer do tempo de acompanhamento, esse comportamento vai alterando e, crianças pós-termo permanecem com a mesma probabilidade até os 370 dias, enquanto os prematuros têm a probabilidade de morte aumentada para 16%, nesse mesmo tempo (Figura 2C).

Em relação ao peso ao nascer, crianças com SCZ e que nasceram com baixo peso ($\geq 1500\text{g}$ - $<2500\text{g}$) ou muito baixo peso ($<1500\text{g}$) tem uma probabilidade maior de morte, em comparação aos outros grupos. Porém, a curva do muito baixo peso é mais acentuada e apresenta duas quedas significativas, a primeira próxima aos 60 dias após o nascimento, com probabilidade de morte de 26%, e a segunda queda próximo aos 1.100 dias, com 47% (Figura 2D).

Na análise de Cox, o muito baixo peso ao nascer foi um preditor independente de mortalidade em crianças com SCZ. No modelo final, ajustado pelas alterações congênitas de acordo com o DAG, obtivemos o resultado do efeito principal do muito baixo peso ao nascer. HRs brutas e ajustadas, com os respectivos IC95%, são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. HRs e IC95% para associação entre síndrome congênita pelo Zika vírus e mortalidade no Brasil. 2015 - 2021.

Variáveis	Modelo 1 HR (IC 95%)	Modelo 2 HR (IC 95%)
Variáveis sociodemográficas maternas		
Idade materna	1.00 (0.96 - 1.04)	
Raça/cor materna		
Branca	1.00	
Parda	2.46 (1.11 - 5.46) **	
Negra	0.00 (0.00 - inf.)	

Indígena	15.17 (2.09 - 109.90) *	
Amarela	0.00 (0.00 - inf.)	
Região de residência		
Norte	1.00	
Nordeste	1.43 (0.76 - 2.69)	
Sudeste	0.44 (0.14 - 1.41)	
Sul	0.00 (0.00 - inf.)	
Centro oeste	1.24 (0.55 - 2.77)	
Variáveis gestacionais		
Momento de identificação da alteração congênita		
Pós-parto		
Intrauterina	0.39 (0.22 - 0.69) *	
Gravidez		
Única		
Dupla	1.36 (0.19 - 9.88)	
Tripla ou mais	0.00 (0.00 - inf.)	
Variáveis clínicas da infecção durante a gestação		
Febre na gestação		
Não	1.00	
Sim	2.60 (1.51 - 4.47) *	
Exantema na gestação		
Não apresentou exantema	1.00	
Sim, no 1º trimestre	1.09 (0.38 - 1.12)	
Sim, no 2º trimestre	1.52 (0.15 - 1.55)	
Sim, no 3º trimestre	1.03 (0.34 - 3.51)	
Sim, sem especificação do trimestre	4.79 (0.08 - 4.33)	
Variáveis do recém-nascido		
Sexo		
Masculino	1.00	
Feminino	1.15 (0.66 - 1.98)	
Classificação do RN		
A- termo	1.00	
Pré-termo	1.56 (1.02 - 2.40)	
Pós - termo	3.53 (1.23 - 10.09)	
Peso ao nascer		
Adequado	1.00	1.00
Baixo ($\geq 1500 - < 2500g$)	3,82 (2.22 - 6.55) *	2.86 (1.97 - 4.15) *
Muito baixo ($<1500g$)	12,26 (5.94 - 25.33) *	9.16 (5.46 - 15.39) *
Macrossomia	2,49 (0.34 - 18.07)	1.34 (0.19 - 9.77)

Modelo 1: Modelo bruto, sem ajuste. Modelo 2: modelo ajustado pelo tipo e gravidade da alteração congênita. **p-valor ≤ 0.05 . * p-valor ≤ 0.01 .

Crianças com SCZ baixo peso ao nascer ($\geq 1500 - < 2500g$) e muito baixo peso ao nascer ($<1500g$) tiveram um aumento significativo no risco de morte no

modelo bruto e no modelo ajustado. Crianças com SCZ e baixo peso ao nascer, independentemente do tipo e gravidade das alterações congênicas, tem risco 2,86 vezes (ou 186%) maior de morte do que crianças com SCZ e peso normal ($\geq 2500\text{g}$ - $<4000\text{g}$). Já crianças com SCZ e com muito baixo peso ao nascer ($<1500\text{g}$) tem risco 9,16 vezes (ou 816%) maior de morte do que crianças com peso normal e 3,21 vezes maior risco de morte do que crianças com SCZ e baixo peso ao nascer (HR, 3.21; IC95%, 1.56 – 6.63, $p < 0.002$).

Outras associações significativas foram observadas apenas no modelo bruto, são elas: raça/cor materna parda (HR, 2.46; IC95%, 1.11 – 5.46) e indígena (HR, 15.17; IC95%, 2.09 – 109.9), momento pós-parto da detecção da alteração congênita (HR, 2,60; IC95%, 1,51 – 4,47) e presença de febre durante a gestação.

Após ajuste por tipo e gravidade das alterações congênicas, essas associações não permaneceram significantes, indicando que somente o baixo peso ao nascer é fator independente do óbito.

Discussão

Esse estudo encontrou um efeito significativo do muito baixo peso ao nascer na mortalidade de crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus, independentemente do tipo e gravidade das alterações congênicas. Esse achado reforça que o peso ao nascer é um importante indicador de morbimortalidade neonatal e infantil e que, assim como na população geral, crianças com SCZ nascidas com baixo peso possuem alto risco de morte, independentemente da causa (BRASIL, 2002).

A importância do peso ao nascer, como fator isolado na mortalidade infantil, encontra-se amplamente descrita na literatura (TOURINHO, 2013; ONOFRE, 2015; BURIOL et al., 2016). Além de associar-se à morbimortalidade, o peso ao nascer também é um parâmetro para avaliar a saúde e nutrição com repercussão na infância (SANTOS, 2019a; SANTOS, 2019b) até a fase adulta por associar-se também com risco aumentado da obesidade, dislipidemias e outras doenças crônicas não transmissíveis (KUHN-SANTOS, 2019).

Ao longo de todo período de acompanhamento, o tempo até a ocorrência do óbito em crianças com SCZ e muito baixo peso ao nascer foi significativamente menor quando comparado aos nascidos com peso normal. Analisando a curva de sobrevivência observamos que a probabilidade de morte vai aumentando até os primeiros 100 dias, depois permanece constante e volta a aumentar tardiamente, próximo dos 1.100 dias, que é o tempo mediano até o óbito para crianças com SCZ e que nasceram com muito baixo peso.

Nesse sentido, ressalta-se a importância dos primeiros mil dias no crescimento e desenvolvimento, principalmente nessa população que já apresenta comprometimentos graves e que as tornam mais vulneráveis (ZIKAMILDIAS, 2022). Além disso, crianças com baixo peso ao nascer também estão mais vulneráveis às doenças. Aguiar et al (2022) encontraram, durante o acompanhamento por três anos de crianças com SCZ, que as principais causas de internação eram infecções do trato urinário, doenças respiratórias (pneumonia, bronquiolite, broncoespasmo), epilepsia e cirurgias, principalmente gastrostomia. Ademais, a duração média da amamentação foi significativamente menor nas crianças com SCZ (7,1 meses, $p = 0,02$), assim como o tempo de amamentação exclusiva (2,7 meses, $p = 0,001$).

Cabe ressaltar que crianças com SCZ constituem um grupo de risco nutricional devido a diversos fatores que contribuem para a frequente presença da má-nutrição (SANTOS, 2019a; SANTOS, 2019b). Dentro do amplo espectro de malformações congênitas apresentadas por crianças com a SCZ, que impactam na qualidade de vida, outras alterações, como a disfagia, dificuldades de alimentação e risco de broncoaspiração são fatores que influenciam diretamente no potencial de recuperação do crescimento que difíceis de compensar (LEAL et al., 2016; FEITOSA; SCHULER-FACCINI; SANSEVERINO, 2016).

Além desse amplo espectro de malformações que dificultam a recuperação pós-natal do crescimento e desenvolvimento, deve-se destacar que a redução de uma parcela importante dos óbitos é possível, sobretudo com cuidados pré-natais adequados, com rotina de consultas e exames, e cuidados quanto à introdução alimentar complementar adequada, amamentação até os primeiros

mil dias, além de ações de prevenção da picada do *Aedes aegypti*, e ações governamentais para reduzir as desigualdades sociais e melhorar as condições de vida e moradia (BRASIL, 2020; BRASIL, 2021b).

Considerando que o crescimento pós-natal não é influenciado apenas por fatores pré-natais, mas também por fatores ambientais, alimentares e pelo potencial genético, espera-se que as crianças com SCZ e nascidas com muito baixo peso ao nascer atinjam o potencial de recuperação nutricional precoce (*catch-up growth*) para entrar no canal de crescimento considerado adequado para a idade. Nesse sentido, sabe-se que a recuperação lenta se associa com comprometimento estatural e pior desenvolvimento cognitivo (KUHN – SANTOS, 2019).

Nesse sentido, nossos achados reforçam a importância de se priorizar ações e estratégias de saúde e nutrição infantil, visto que o muito baixo peso ao nascer foi significativamente associado a um maior risco de morte em crianças com SCZ. Considerando essas vulnerabilidades, espera-se que tais ações sejam priorizadas na agenda pública para redução das taxas de mortalidade materno-infantil, cujos objetivos foram pactuados internacionalmente e expressos nos Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) sobre saúde e bem-estar (Objetivo 3) que inclui duas metas relacionadas à redução das taxas de mortalidade materna e de mortes evitáveis de recém-nascidos e crianças menores de 5 anos até 2030 (BRASIL, 2021b).

No entanto, esse estudo apresenta limitações. Por se tratar da análise de apenas um sistema, dados provenientes do RESP – Microcefalia, as investigações dos fatores associados ao baixo peso ao nascer, a prematuridade e a mortalidade ficam limitadas às variáveis disponíveis no banco de dados. Além disso, observamos uma proporção relativamente alta de dados ausentes e ignorados, o que pode ter influenciado as estimativas e comprometer os resultados. Nesse sentido, sugere-se estudos futuros que avaliem a qualidade e completude dos dados do RESP - Microcefalia, investigando as razões para ausência de preenchimento e propondo assim melhores estratégias de tratamento desses dados ausentes.

Conclusão

Encontramos uma associação significativa entre o muito baixo peso ao nascer e o óbito em crianças com SCZ. Esse achado aponta para necessidade de esforços públicos para o cuidado integral à saúde da criança com SCZ, desde o pré-natal e ao longo dos primeiros mil dias, com encaminhamentos para serviços especializados e maior vínculo com a Atenção Primária à Saúde, no sentido de orientar, não só durante o pré-natal, mas a propiciar acompanhamento dessa população na recuperação do estado nutricional.

Referências bibliográficas

- 1 - LINDEN, V. VAN DER et al. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infection in twin pregnancies. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 6, p. 381–386, 2017.
- 2 - TEIXEIRA, G.A.; DANTAS, D.N.A.D; CARVALHO, G.A.F.L; SILVA, A.N; CARVALHO LIRA, A.L.B.C; ENDERS, B.C. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 25, n. 2, p. 567-574, 2020.
- 3 - TEIXEIRA, M. G. et al. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: Detection, control, etiology, and future scenarios. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 4, p. 601–605, 2016.
- 4 - GARCIA, L. P. Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento. *Brasília; IPEA; 2018. 54 p.*
- 5 - BRASIL. Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 52, n. 6 p. 1–22, 2021a.
- 6 - BRASIL P, PEREIRA JP JR, MOREIRA ME, RIBEIRO NOGUEIRA RM, DAMASCENO L, WAKIMOTO M. et. al. **Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro**. *N Engl J Med.*, v. 375, n. 24, p. 2321 -2334, dez. 2016b.
- 7 - 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**, v. 5, n. 3, p. 75–80, 2016.
- 8 - RIBEIRO BN DE F, MUNIZ BC, GASPARETTO EL, VENTURA N, MARCHIORI E. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do

we know so far? *Radiol Bras* [Internet]. 2017Sep;50(Radiol Bras, 2017 50(5)). Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0098>

9 - BRASIL. **Saúde da Criança - Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica., 2002. v. 54

10 - TOURINHO A, REIS L. Peso ao Nascer: Uma Abordagem Nutricional. **Com Ciências Saúde**. 2013;22(4):19–30.

11 - ONOFRE, P. S. D. C. et al. Avaliação entre estado nutricional e desenvolvimento neuropsicomotor em crianças : estudo descritivo. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 14, n. 2, p. 132–143, 2015.

12 - BURIOL, VCS, HIRAKATA, V., GOLDANI, MZ *et al*. Evolução temporal dos fatores de risco associados ao baixo peso ao nascer nas capitais brasileiras (1996-2011). **Métricas de Saúde da População**, v.14, n. 15, 2016.

13 - SANTOS, S. F. M.; SOARES, F. V. M.; ABRANCHES, A. D.; COSTA, A. C. C.; GOMES-JÚNIOR, S. C. S.; FONSECA, V. M.; MOREIRA, M. E. L. Nutritional profile of newborns with microcephaly and factors associated with worse outcomes. **CLINICS**, v. 74, p. 1-7, 2019.

14 - SANTOS, S. F. M.; SOARES, F. V. M.; ABRANCHES, A. D.; COSTA, A. C. C.; MOREIRA, M. E. L.; MATOS FONSECA, V. Infants with microcephaly due to ZIKA virus exposure: nutritional status and food practices. **Nutrition Journal**, v. 18, p. 4-11, 2019.

15 - KUHN-SANTOS RC, SUANO-SOUZA FI, PUCCINI RF, STRUFALDI MWL. Fatores associados ao excesso de peso e baixa estatura em escolares nascidos com baixo peso. **Ciênc saúde coletiva** [Internet]. 2019Feb;24(Ciênc. saúde coletiva, 2019 24(2)). Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018242.30702016>

16 - ZIKAMILDIAZ, 2022. Disponível em:<https://especiais.jconline.ne10.uol.com.br/zikaemmildias/>. Acesso em: 12 de dez. de 2022

17 - Aguiar EBd, Pone SM, Gomes Junior SCdS, Soares FVM, Zin AA, Vasconcelos ZFM, Ribeiro CTM, Pereira Junior JP, Moreira MEL, Nielsen-Saines K, Pone MVdS. Anthropometric Parameters of Children with Congenital Zika Virus Exposure in the First Three Years of Life. **Viruses**. 2022; 14(5):876. <https://doi.org/10.3390/v14050876>

18 - LEAL, M. C; ESTEVES-PEREIRA, A.P; NAKAMURA-PEREIRA, M; TORRES, J.A; THEME-FILHA, M; DOMINGUES, R.M.S. et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. **Reprod Health**, v.13, n.3, p. 164-174, 2016.

19 - 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**, v. 5, n. 3, p. 75–80, 2016.

20 - BRASIL. Boletim Epidemiológico: Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 51, n. 33, p. 1–28, 2020.

21 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2020/2021: uma análise da situação de saúde e da qualidade da informação**. Brasília, 2021b. 422 p.

Material suplementar 1 - HRs e IC95% para associação entre síndrome congênita pelo Zika vírus e mortalidade no Brasil. 2015 – 2021, com dados imputados.

Variáveis	Modelo bruto HR (IC 95%)	Modelo ajustado HR (IC 95%)
Variáveis sociodemográficas maternas		
Idade materna	0.99 (0.97 - 1.00)	
Raça/cor materna		
Branca	1.00	
Parda	1.18 (0.60 - 2.30)	
Negra	0.43 (0.12 - 1.55)	
Indígena	1.78 (0.22 - 14.60)	
Amarela	0.00 (0.00 - Inf)	
Missing	1.00 (0.50 - 2.01)	
Região de residência		
Norte	1.00	
Nordeste	1.27 (0.44 - 3.61)	
Sudeste	0.54 (0.16 - 1.78)	
Sul	0.00 (0.00 - Inf)	
Centro oeste	0.72 (0.21 - 2.46)	
Variáveis gestacionais		
Momento de identificação da alteração congênita		
Pós-parto		
Intrauterina	0.45 (0.30 - 0.70)*	
Missing	0.64 (0.35 - 1.18)	
Gravidez		
Única		
Dupla	0.56 (0.08 - 4.13)	
Tripla ou mais	0.00 (0.00 - Inf)	
Missing	0.86 (0.32 - 2.31)	
Variáveis clínicas da infecção durante a gestação		
Presença de febre na gestação		
Não	1.00	
Sim	0.76 (0.49 - 1.20)	
Missing	1.19 (0.67 - 2.12)	
Exantema na gestação		
Não apresentou exantema	1.00	
Sim, no 1º trimestre	0.91 (0.56 - 1.47)	
Sim, no 2º trimestre	0.48 (0.22 - 1.03)	
Sim, no 3º trimestre	0.81 (0.31 - 2.07)	
Sim, sem especificação do trimestre	0.41 (0.13 - 1.33)	
Variáveis do recém-nascido		
Sexo		
Masculino	1.00	
Feminino	1.09 (0.78 - 1.53)	
Missing	6.66 (2.36 - 18.77)*	
Classificação do RN		
Pré-termo	1.00	
A- termo	0.66 (0.43 - 0.99)**	
Pós - termo	2.22 (0.75 - 6.57)	
Missing	0.78 (0.33 - 1.88)	

Peso ao nascer

Adequado	1.00	
Baixo peso ao nascer	2.72 (1.88 - 3.95)*	2.47 (1.76 - 3.47)*
Muito baixo peso ao nascer	5.29 (2.92 - 9.57)*	7.93 (4.83 - 13.02)*
Macrossomia	1.60 (0.22 - 11.76)	1.18 (0.16 - 8.52)

8. CONTRIBUIÇÕES DA TESE PARA A SOCIEDADE/COMUNIDADE, SERVIÇOS DE SAÚDE E GESTÃO

Espera-se que essa tese contribua para o aprimoramento do conhecimento científico e do processo de gerenciamento das informações em saúde pública, visto que se trata de um sistema alimentado rotineiramente pelos profissionais do serviço. Além disso, espera-se que os resultados encontrados nessa pesquisa ampliem a atenção da sociedade e do governo diante das necessidades das crianças com SCZ e suas famílias.

Para isso, construímos três infográficos temáticos:

- **Primeiro infográfico:** Síndrome Congênita pelo Zika vírus: baixo peso ao nascer e prematuridade
- **Segundo infográfico:** Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus;
- **Terceiro infográfico:** Mortalidade de crianças brasileiras com Síndrome Congênita pelo Zika vírus.

Com esses infográficos pretende-se alcançar públicos não especialistas com aproximação da sociedade e da ciência e difusão do conhecimento científico de maneira visual e acessível. Os três infográficos encontram-se em apêndice, porém também estão disponíveis na internet, o que facilitará sua ampla divulgação. É só apontar a câmera do seu celular para o QR Code abaixo.



9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, a Síndrome Congênita pelo Zika vírus (SCZ) tomou reconhecimento mundial, e somado ao silêncio pós-surto, muitas lacunas ainda permanecem diante do seu amplo espectro de fenótipos clínicos. Nesse sentido, essa tese contribui para o melhor entendimento da influência da SCZ no território brasileiro e na mortalidade, explorando suas consequências diante de desfechos desfavoráveis, como o baixo peso ao nascer e a prematuridade.

Para isso, debruçamos as investigações sobre esses fatores de risco por meio de uma abordagem multianálises, com técnicas supervisionadas de aprendizado de máquina com algoritmos de classificação, análises espaciais e análises de sobrevivência, que permitiu ampliar e qualificar as informações sobre à SCZ no Brasil, país mais afetado pela epidemia, a partir de um sistema representativo nacionalmente, o RESP-MICROCEFALIA.

A abordagem multianálises permitiu obter uma visão de diferentes perspectivas do cenário epidemiológico da SCZ. Ao utilizar o aprendizado de máquina compreendeu-se o aspecto da SCZ na perspectiva da vigilância, capaz de auxiliar o processo de investigação, rastreamento e gerenciamento dos casos. Ao utilizar as análises espaciais foi possível avançar na perspectiva da nutrição, pela associação espacial da SCZ com o baixo peso ao nascer e a prematuridade, e das vulnerabilidades locais, ressaltando o aspecto social da epidemia de microcefalia que atingiu desproporcionalmente a região Nordeste. E com a análise de sobrevivência, na perspectiva do aumento do risco de morte em crianças com SCZ e em risco nutricional. Esses insights, muitas vezes, não são considerados quando se utiliza apenas um método.

A partir dessa abordagem multianálises, enfatizamos a importância da centralidade da criança como pauta de ações e políticas públicas de saúde e nutrição. Enfatizando a importância da notificação oportuna e o registro de dados de qualidade nos sistemas de informação para a qualificação das ações de vigilância não só em momentos de crise. Essa agenda deve ser construída para reduzir o risco de mortes neonatais por causas evitáveis, já que o baixo peso ao nascer mostrou-se foi um preditor independente de mortalidade em crianças com

SCZ. Além disso, o envolvimento de outras secretarias do governo, com ações articuladas e intersetoriais, capazes de atuar na raiz do problema, nas iniquidades sociais, e promover melhores condições de vida para essa população que sofre duplo abandono, o abandono diante das doenças negligenciadas e o abandono pela falta de acesso à assistência pré-natal de qualidade, com rotina de consultas e exames, e monitoramento da situação alimentar e nutricional diante das alterações congênitas apresentadas.

Nossos achados reforçam a importância da atitude de vigilância das alterações congênitas decorrentes da exposição pré-natal ao ZIKV e da Síndrome Congênita, com intervenções mais assertivas, que considerem os determinantes sociais do processo saúde-doença do Zika e da Síndrome Congênita pelo Zika vírus, destinados ao cuidado pré-natal e pós-natal de maneira integral. Além disso é preciso concentrar esforços para reduzir as desigualdades sociais em conjunto com o aprimoramento das ações de saúde na prevenção de agravos futuros e morbimortalidade de populações vulneráveis às doenças emergentes e negligenciadas, como o Zika vírus.

10. FINANCIAMENTO

Este estudo recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 427323/2018-5, à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), processo nº APQ 02554-18 e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código financeiro 001.

APÊNDICE A - Primeiro infográfico: Síndrome Congênita pelo Zika vírus: baixo peso ao nascer e prematuridade

SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS, BAIXO PESO AO NASCER E PREMATURIDADE

UMA ANÁLISE ESPACIAL

LINK DO ARTIGO

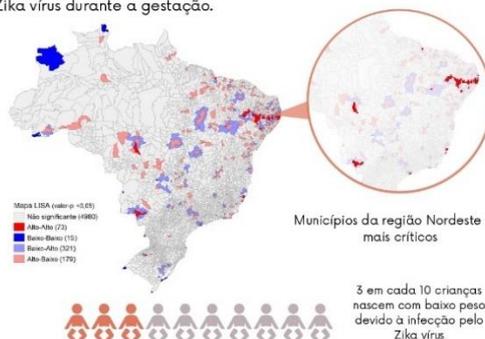


SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

É um conjunto de alterações cerebrais e neurológicas congênitas, além de alterações visuais, auditivas e neuropsicomotoras em crianças cujas mães foram infectadas pelo Zika vírus durante a gestação.

BAIXO PESO AO NASCER

O baixo peso ao nascer pode ser um dos impactos da infecção pelo Zika vírus durante a gestação.



PREMATURIDADE

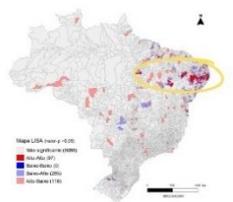
A prematuridade é outro desfecho que pode ocorrer quando há infecção pelo Zika vírus durante a gestação.

Encontramos em todas as regiões do Brasil municípios com alta incidência de nascimentos prematuros (antes de completar 37 semanas de gestação)



NORDESTE

A situação mais crítica, com maior número de municípios com alta incidência da síndrome congênita do Zika vírus, baixo peso ao nascer e prematuridade, está no Nordeste, com destaque para Pernambuco.



ALTA INCIDÊNCIA

Baixo peso ao nascer em crianças com Síndrome Congênita do Zika vírus



Prematuridade em crianças com Síndrome Congênita do Zika vírus



REFERÊNCIAS

UNDEN, V. VAN DER et al. Discordant clinical outcomes of congenital Zika virus infections in twin pregnancies. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 6, p. 381-386, 2017.

TEIXEIRA, G.A.; DANTAS, D.N.A.D.; CARVALHO, G.A.F.L.; SILVA, A.N.; CARVALHO LIMA, A.L.B.C.; ENDERS, B.C. Análise do perfil da síndrome congênita pelo Zika vírus. *Ciência & Saúde Coletiva* (online), v. 25, n. 2, p. 567-574, 2020.

Linhas de cuidado. Disponível em: . Acesso em: 10/05/2023.

APÊNDICE B - Segundo infográfico: Classificação da Síndrome Congênita pelo Zika vírus

CLASSIFICAÇÃO SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

A Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZ) compreende um conjunto de anomalias congênitas que podem incluir microcefalia e outras alterações neurológicas, visuais, auditivas e neuropsicomotoras que ocorrem em indivíduos (embrões ou fetos) expostos à infecção pelo Zika vírus durante a gestação.

78%

DOS NASCIDOS VIVOS
COM SCZ NO BRASIL
ENTRE 2015 E 2021
TINHAM MICROCEFALIA



Desenvolvemos um modelo de classificação dos casos de SCZ utilizando algoritmos de aprendizagem de máquina supervisionada para prever a classe dos casos que permanecem em investigação no sistema de informação



O modelo desenvolvido com o algoritmo XGBoost classificou corretamente:



Logo, pode-se afirmar que o algoritmo alcançou bons resultados e que ele pode ser usado na classificação dos casos de SCZ.



O critério de classificação por exame de Imagem (ultrassom, tomografia ou ressonância) está relacionado à confirmação da SCZ. Assim como valores mais baixos de perímetro cefálico, comprimento, peso ao nascer também se relacionam a uma maior probabilidade de confirmação da SCZ.

Assim, além da presença de alterações congênitas, tais desfechos desfavoráveis ao nascer contribuíram positivamente e com maior magnitude para a confirmação da SCZ



Atenção Integral às
Crianças com
Síndrome Congênita
do ZIKV desde o pré-
natal e por toda vida.

Além do cuidado pré-natal adequado, com rotina de consultas e exames, sugerimos que modelos baseados em aprendizagem de máquina, como o nosso, sejam incorporados na rotina de vigilância das anomalias congênitas associadas à infecção pelo ZIKV para tomada de decisão em saúde, contribuindo assim para que em períodos de surtos da doença haja maior assertividade na classificação dos casos e agilidade no atendimento das mães e crianças.

[LINK DO ARTIGO](#)

APÊNDICE C - Terceiro infográfico: Mortalidade de crianças brasileiras com Síndrome Congênita pelo Zika vírus.

MORTALIDADE DE CRIANÇAS BRASILEIRAS COM SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

