

ANÁLISIS TEMPORAL Y ESPACIAL DE LAS MUERTES INFANTILES POR MICROCEFALIA EN BRASIL (1996-2013)

José Edgardo Dipierri¹, Lavinia Schuler-Faccini², Valeria Fernanda Chapur³, Rubén Adrián Bronberg⁴.

1- Universidad Nacional de Jujuy. Instituto de Biología de la Altura; Jujuy, Argentina.

2- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Departamento de Genética; Porto Alegre, Brasil. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serviço de Genética Médica; Porto Alegre, Brasil.

3- Universidad Nacional de Jujuy. Instituto de Ecoregiones Andinas. Instituto de Biología de la Altura, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; Jujuy, Argentina.

4- Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía. Área de Genética Médica y Poblacional, Unidad de Neonatología; Buenos Aires, Argentina. Email de contacto: rbronberg@intramed.net

Conceptos clave:

A) What is known about the subject?

As from 2015, an increase in Zika cases and infants with microcephaly has been recorded in Brazil. However there is scarce information on microcephaly in Brazil before the Zika outbreak.

B) What does this work contribute?

The analysis of the temporal and spatial distribution pattern of child deaths from microcephaly may provide evidence about the behavior of microcephaly in the Brazilian population before the Zika outbreak.

Versión en español

Resumen:

Introducción

Se registra un incremento de los casos de Zika y niños con microcefalia en Brasil a partir de 2015. Sin embargo, la real magnitud de este incremento está siendo objeto de discusión. El objetivo del trabajo es analizar la variación temporal (1996-2013) y espacial de las muertes por microcefalia en <1 año de edad a nivel regional, estatal y municipal.

Materiales y Métodos

Los datos de nacimiento y muertes de niños con microcefalia fueron obtenidos del DATASUS. La tasa de mortalidad infantil por microcefalia (TMI-M) fue calculada a nivel regional, unidades federativas (UF) y municipal. La tendencia secular y el riesgo de la variación en el riesgo de muerte fueron estimadas usando un modelo de regresión de Poisson. El análisis estadístico espacial fue realizado por un modelo de Poisson utilizando el software Satscan.

Resultados

En Brazil y Regiones Sudeste, Sur y Centro-Oeste la TMI-M experimenta una TS negativa no significativa; lo contrario se observa en las regiones Norte y Nordeste, que presentan mayor riesgo. La mayoría de las UF de las Regiones Sudeste, Sur y Centro-Oeste presentaron una TS negativa ($p < 0.05$), lo contrario sucede en las UF de las Regiones Norte y Noroeste. Se detectaron 6 agrupamientos significativos, tres en el norte y 3 en el sur del país. Los fallecidos por microcefalia son significativamente más frecuentemente femeninos, manifiestan una variación étnica regional y presentan un menor porcentaje de prematuridad y bajo peso al nacimiento.

Conclusiones

Las regiones del norte en comparación a las de sur exhiben una TS positiva de la TMI-M y un mayor riesgo de muerte. La distribución de los agrupamientos de mayor TMI-M y riesgo se asemeja a la distribución de los casos de microcefalia y de Zika.

Palabras clave: mortalidad infantil; microcefalia; Brasil.

Recibido: 2019-08-15 Aceptado: 2019-09-14

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n4.25172>



© Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

En marzo de 2015 Campos et al. ⁽¹⁾ detectaron al virus Zika, un flavivirus transmitido por el mosquito Aedes, infección que en Brasil estaba asociada con una epidemia en Camaçari, Bahía, Brasil. Este brote se produce en el área de dispersión del virus del dengue. Desde entonces su propagación fue confirmada por laboratorio en 18 estados distribuidos en las cinco regiones del país, representados en el brote ⁽²⁾. Las autoridades nacionales calculan que hasta un millón y medio de casos de infección por el virus Zika han ocurrido desde que comenzó el brote ⁽³⁾.

En septiembre de 2015 comienzan a surgir los informes de un aumento en el número de niños nacidos con microcefalia en zonas del país afectadas por el virus Zika ⁽⁴⁾. En Noviembre de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil confirma la relación entre el virus Zika y el brote de microcefalia en el Nordeste. El Instituto Evandro Chagas de Belén envió los resultados de las pruebas realizadas en un bebé nacido en Ceará, con microcefalia y otras malformaciones congénitas. Se identificó la presencia del virus Zika en sangre y tejidos de este bebé ⁽⁵⁾.

Ante la magnitud del problema el gobierno de Brasil estableció a través del Ministerio de Salud un registro de nuevos casos de microcefalia ⁽⁶⁾ y en el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, un Grupo de Trabajo Científico sobre el Virus Zika. Un informe epidemiológico del Ministerio de Salud actualizado al 27 de agosto de 2016 sobre los casos sospechados de microcefalia relacionada al virus Zika ZIKV detalla que hasta esa fecha fueron notificados 9.172 casos sospechosos en recién nacidos de 1639 municipios de 27 Unidades Federativas ⁽⁷⁾. De acuerdo a un reporte ⁽⁸⁾ entre julio de 2015 y febrero de 2016 se reportaron 5909 casos sospechosos de microcefalia, incluyendo recién nacidos y pérdidas fetales (6%), de los cuales 1501 casos completaron los exámenes clínicos, de laboratorio y de imagen. De estos 1501 casos, el 40.1% (n=602) se clasificaron como casos confirmados de microcefalia, los 899 casos restantes fueron descartados y 3670 casos sospechosos continúan siendo evaluados. En esta comunicación ⁽⁸⁾ se detectó virus Zika o IgM positivo en el Fluido Cerebro Espinal (LCR) en 76 bebés, incluyendo dos pérdidas fetales.

En febrero de 2016 ⁽⁹⁾ la OMS declara que el reciente grupo de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos reportados en Brasil, siguiendo un patrón similar en la Polinesia Francesa en 2014, constituye una Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional. Recientemente, se reconoció la asociación entre la exposición prenatal a ZIKV y la disrupción cerebral ⁽¹⁰⁾. Martínez et al. ⁽¹¹⁾ describe evidencia de un vínculo entre la infección por el virus Zika y la microcefalia y el fallecimiento fetal a través de la detección de ARN viral y antígenos en tejidos cerebrales de lactantes con microcefalia y tejidos placentarios de abortos espontáneos tempranos. Calvet et al. ⁽¹²⁾ detectaron el genoma del virus Zika en el líquido amniótico de dos mujeres embarazadas. Sin embargo, no se ha establecido aun de manera concluyente una asociación causal entre microcefalia y el daño cerebral observada en los bebés recién nacidos ⁽¹³⁾. A pesar de que se confirmó la asociación de microcefalia y la infección congénita de Zika, la magnitud real de este aumento es todavía materia de discusión. Además, existiría evidencia de un aumento estacional de la prevalencia de microcefalia en recién nacidos en Paraíba (Northeast Brazil), uno de los nueve Estados en el epicentro de la epidemia, anterior a la epidemia de Zika de 2015. Sousa Soares de Araújo et al. ⁽¹⁴⁾ recolectaron la información de la circunferencia cefálica occipital-frontal de 16.208 recién nacidos entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2015, en 21 centros públicos de salud de Paraíba. En este estudio, independientemente de los criterios de clasificación utilizados, se demostró una incidencia mucho mayor de microcefalia entre 2012 y 2015.

De frente a esta problemática de acuerdo a Barreto et al. ⁽¹³⁾ resulta necesario ampliar la base de pruebas de infección, enfermedad y resultados potenciales, entre otros aspectos a través de la profundización del conocimiento del comportamiento epidemiológico de la microcefalia y el virus Zika. En vista que no existe suficiente información sobre la prevalencia de microcefalia en recién nacidos en Brasil anterior a la epidemia de Zika resulta necesario recurrir a

otras fuentes de datos aparentemente no relacionadas las cuales también puede contener información importante ⁽¹⁵⁾.

En este trabajo se analiza la variación temporal (1996-2013) y espacial de las muertes por microcefalia en menores de 1 año de edad en Brasil a nivel de Regiones, Unidades Federativas y Municipios. El análisis del patrón temporal y espacial de la distribución de las muertes infantiles por microcefalia, así como de sus correlatos biosociales (etnicidad, educación materna, prematuridad, etc) puede proporcionar indicios acerca del comportamiento epidemiológico de la microcefalia en la población brasileña anterior al brote de Zika.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio ecológico, poblacional que recoge información de las bases de datos de nacimientos y muertes infantiles ocurridas en Brasil, recabadas por el Departamento de Información del Sistema Único de Salud del Ministerio de Salud de Brasil (Datusus) (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>) entre 1996 y 2013. La información sobre muertes infantiles debidas a la microcefalia procede específicamente del Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (Mortality Information System, MIS).

Los datos se analizaron con referencia al lugar de residencia de la madre. Las variables utilizadas fueron: a) número de nacidos vivos (NV), b) número de muertes infantiles (<1 año) por microcefalia codificada por la CIE 10 (Código Q02). Con base en estas cifras y sin tener en cuenta el sexo, se calculó la Tasa de Mortalidad Infantil por Microcefalia (TMI-M) (muertes infantiles por microcefalia / 10000 NV) a nivel temporal y espacial. A nivel espacial se realizaron cálculos para todo el país, 5 regiones geográficas (Norte, Noreste, Sureste, Sur y Centro Oeste), 27 estados (Rondonia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Sao Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal) y 5600 municipalidades ⁽¹⁶⁾.

Se evaluó la tendencia secular temporal (TS) y la variación del riesgo de muerte para todo el país, a nivel regional y estatal, las tasas y porcentajes calculados utilizando un modelo de regresión de Poisson. Para el análisis temporal se subdividió en tres subgrupos: 1996-2001 (línea de base), 2002-2007 y 2008-2013. Con el fin de detectar áreas con tasas y porcentajes de muerte por microcefalia significativamente diferentes de las tasas y porcentajes a nivel nacional, se realizó un análisis de agrupamientos a nivel municipal usando el software SaTScan v5.1 que permite identificar clusters y verificar si éstos son estadísticamente significativos ⁽¹⁷⁾.

Resultados

Como puede observarse en la Tabla 1 para todo el Brasil la TMI-M experimenta un TS negativa no significativa al igual que las Regiones Sudeste, Sur y Centro-Oeste. En cambio, en las regiones Norte y Nordeste la TS es positiva pero significativa solo en la Región Norte con una TMI-M en el periodo 2008-2013 (0.267) que casi duplica la del periodo basal 1996-2001 (0.152). La región con el riesgo de muerte por microcefalia más alto se presentó en la Región Norte, seguido por la Nordeste, Sur, Sudeste y Centro Oeste, pero solo en la Región Norte el riesgo es significativo con respecto al periodo basal (1996-2001). Todas la Unidades Federativas de las Regiones Sudeste, Sur y Centro-Oeste, excepto Minas Gerais presentaron una TS negativa no significativa. En cambio, casi todas las Unidades Federativas de las Regiones Norte y Nordeste, excepto Acre, Maranhao, Ceará y Rio Grande do Norte, presentaron una TS positiva, significativa solo en los Estados Amazonas y Bahía. Ninguna de las Unidades Federativas, excepto el Estado de Bahía, presentaron un riesgo de muerte por microcefalia en menores de 1 año de edad estadísticamente significativo con respecto al periodo basal, no obstante, los riesgos más altos (>2) se presentaron en los Estado de Rondonia, Amazonas y Piauí en la Región Nordeste. El riesgo más bajo se presentó en el Distrito Federal (Tabla 1).

Tabla N°1: Tasa de mortalidad infantil por microcefalia (TMI-M), Tendencia secular y Riesgo Relativo del sub-periodo 2008-2013, comparado con el sub-periodo basal 1996-2001 por regiones y unidades federativas.

Región / Unidades Federativas	Microcefalia (n)	TMI-M Sub- Período			Tendencia Secular	Riesgo Relativo
		1996-2001	2002-2007	2008-2013	(1996-2013)	
Brasil	911	0.17	0.18	0.16	-0.001	0.96
Norte	105	0.15	0.16	0.27	0.046*	1.75*
Rondônia	12	0.11	0.25	0.38	0.071	3.45
Acre	8	0.34	0.20	0.29	-0.022	0.85
Amazonas	26	0.14	0.16	0.31	0.089*	2.22
Roraima	2	0.38	0.00	0.00	0.364	-
Pará	46	0.14	0.17	0.25	0.032	1.75
Amapá	2	0.00	0.00	0.22	0.678	-
Tocantins	9	0.19	0.13	0.27	0.048	1.39
Nordeste	247	0.13	0.18	0.16	0.019	1.24
Maranhão	24	0.13	0.13	0.10	-0.066	0.53
Piauí	19	0.11	0.21	0.30	0.086	2.87
Ceará	40	0.16	0.21	0.13	-0.008	0.82
Rio Grande do Norte	21	0.29	0.26	0.10	-0.052	0.35
Paraíba	15	0.06	0.27	0.09	0.003	1.36
Pernambuco	38	0.11	0.18	0.13	0.010	1.14
Alagoas	13	0.10	0.11	0.15	0.05	1.52
Sergipe	2	0.00	0.00	0.10	0.519	-
Bahia	75	0.12	0.20	0.23	0.047*	1.90*
Sudeste	328	0.17	0.16	0.13	-0.019	0.79
Minas Gerais	85	0.16	0.18	0.19	0.014	1.22
Espírito Santo	22	0.26	0.22	0.19	-0.010	0.74
Rio de Janeiro	81	0.25	0.16	0.15	-0.033	0.61
São Paulo	140	0.14	0.13	0.10	-0.031	0.71
Sur	147	0.19	0.25	0.16	-0.012	0.81
Paraná	68	0.21	0.32	0.16	-0.008	0.79
Santa Catarina	23	0.14	0.18	0.12	-0.007	0.83
Rio Grande do Sul	56	0.21	0.23	0.17	-0.017	0.83
Centro Oeste	84	0.26	0.18	0.17	-0.022	0.65
Mato Grosso do Sul	24	0.28	0.50	0.20	-0.011	0.72
Mato Grosso	16	0.24	0.14	0.17	-0.027	0.70
Goiás	32	0.26	0.11	0.20	-0.004	0.79
Federal District	12	0.28	0.07	0.08	-0.092	0.27

Reference: * $p \leq 0.05$, significant level

En la Fig. 1 puede observarse la distribución de los 6 agrupamientos con una TMI-M significativamente superior al del país, tres en las regiones Norte y Nordeste y 3 en las regiones Sur y Sudeste. De los 5568 municipios brasileños, solo se detectaron muertes por microcefalia en menores de 1 año de edad en 581 municipios distribuidos aleatoriamente en el país, pero los municipios que

integran los agrupamientos de alto riesgo son solo 232 (40%) distribuidos en la parte norte y centro-sur del país. En la Tabla 2 se proporcionan los detalles de cada cluster en cuanto a la TMI-M, riesgo, Regiones, Estados y número de Municipios que los integran.

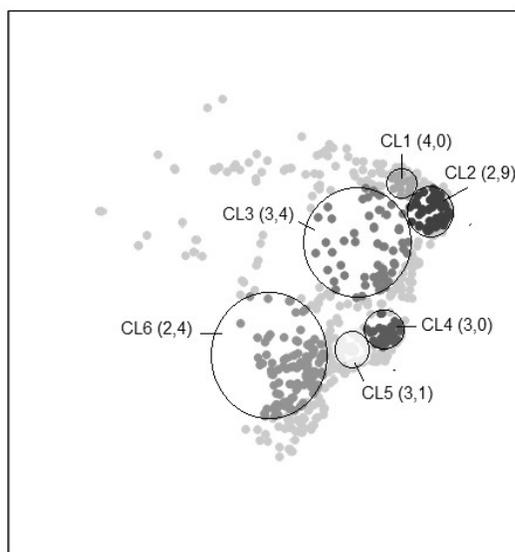


Figura N°1. Alto riesgo de tasa de mortalidad infantil por microcefalia (IMR-M) y riesgos relativos (entre paréntesis) de conglomerados (CL) representados en un diagrama de dispersión de coordenadas.

Tabla 2: Tasa de mortalidad infantil por microcefalia (TMI-M), Tendencia secular y Riesgo Relativo en Brasil por clusters.

Microcefalia (n)	Recién Nacidos (n)	TMI-M	Riesgo Relativo	Regiones	Unidad Federativa	Municipalidades (n)
16	120926	1.32	4.00	Northeast	Ceará Piauí	15
55	591388	0.93	2.89	Northeast	Ceará, Rio Grande, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahía	46
62	578507	1.07	3.36	North, Northeast Center-Western	Pará, Tocantins, Maranhao, Piauí, Pernambuco Bahia, Minas Gerais, Goiás	53
29	297680	0.97	2.97	Southeast	Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro	26
35	346078	1.01	3.10	Southeast	Sao Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais	32
135	1828231	0.74	2.41	Southeast, South, Center-Western	Sao Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás	102

Todos los clusters tienen nivel de significación $p \leq 0,05$

Discusión

En el periodo analizado (1996-2013), independientemente de la edad, se produjeron en todo Brasil 1679 muertes por microcefalia de las cuales el 54.2% (911 casos) corresponden a los menores de 1 año de edad, analizados en este trabajo (Tabla 1). Estas magnitudes se encuentran bien lejos de los 4783 recién nacidos sospechosos de microcefalia reportados inicialmente ⁽¹⁸⁾. Del total acumulado de casos notificados entre 2015-2016 ($n = 10.867$), 582 (5,3%) casos evolucionaron hasta la muerte fetal o neonatal ⁽¹⁹⁾.

Estas cifras indicarían que la mortalidad neonatal por microcefalia ligada al Zika es baja y que por lo tanto las tasas de mortalidad debidas a esta causa proporcionarían sólo una evidencia fragmentaria o una visión parcial de la ocurrencia de esta malformación ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, los porcentajes de mortalidad neonatal de los casos sospechosos de microcefalia proporcionados por el COES Microcefalia contrasta con la información proporcionada por el ECLAMC ⁽²⁰⁾ sobre la letalidad de esta malformación, según la cual la tasa de mortalidad al nacimiento por microcefalia congénita es generalmente alta ya que el 6% de los casos nacen muertos y el 24% tienen muerte neonatal.

El código asignado a microcefalia por la CIE 10 (Q02) identifica a esta malformación específicamente como una malformación mayor estructural aislada, del mismo modo que el International Clearing House for Birth Defect (Microcefalia: cráneo congénito pequeño, definido por una circunferencia occipito-frontal (COF) 2 desviaciones estándar por debajo de las curvas de distribución apropiadas para la edad y el sexo. Excluye: microcefalia asociada con anencefalia o encefalocele). Sin embargo, además de las infecciones congénitas, la microcefalia puede resultar de otras afecciones (anomalías cromosómicas, exposición a drogas, alcohol u otras toxinas ambientales, fusión prematura de los huesos del cráneo o craneosinostosis y ciertos trastornos metabólicos) con las cuales puede ser eventualmente confundida ⁽⁶⁾. La información proporcionada en este trabajo sobre la epidemiología de las muertes por microcefalia ocurridas en el Brasil anterior al brote de Zika debe ser interpretada en el contexto de estas limitaciones.

Se debe destacar que este análisis se realizó en base al lugar de residencia del fallecido y de su madre, con lo cual se evita el fenómeno de la derivación hospitalaria que se produce cuando un hospital de alta complejidad comienza a recibir los casos ya diagnosticados prenatalmente alterando así la real prevalencia en un determinada localidad o región ⁽²¹⁾.

Si se observa solo el número de fallecidos por microcefalia la Región con el mayor número de casos es la Sudeste, seguida por la Nordeste, Sur, Norte y Centro-Oeste (Tabla 1). Esta distribución podría obedecer al efecto del tamaño poblacional de cada una de las

regiones que presenta la misma distribución que el número de casos por microcefalia. Sin embargo, cuando se calcula la tasa del número de muertes infantiles por microcefalia sobre la población total de la región (año 2012) la tasa más alta se presenta en la región Norte (6.4‰), seguido por la región Centro-Oeste (5.8‰), Sur (5.3‰), Nordeste (4.6‰) y Sudeste (4.1‰).

La comparación de la TMI-M entre los sub periodos permite observar un cambio espacial de la misma entre 1996-2001 y 2008-2013 que se caracteriza por un aumento de la tasa en el norte del país. En efecto entre 1996-2001 la TMI-M más alta se presenta en la Región Centro-Oeste, seguida por la Sur, Sudeste, Norte y Nordeste, en cambio entre 2008-2013 la TMI-M más alta se presenta en la Región Norte seguida por la Nordeste, Centro Oeste, Sur y Sudeste (Tabla 1). Este cambio espacial de la TMI-M se manifiesta por el aumento del riesgo de muerte por esta malformación más alto y significativo en la región Norte, seguido por la región Nordeste, Sur, Sureste y Centro Oeste y de la TS positiva en las regiones Norte y Noroeste (Tabla 1).

Llamativamente el Estado de Paraíba donde se observó una incidencia de microcefalia mucho mayor de lo esperado (variando de 2% a 8% de acuerdo con los criterios de clasificación utilizados) presentó una TS muy baja y no significativa y un descenso de la TMI-M en el periodo 2008-2013, anterior al periodo analizado ⁽¹⁴⁾.

El Cluster 1, situado en la Región Nordeste y conformado preponderantemente por municipios de los Estados de Ceará y Piauí, se destaca por presentar el riesgo (4.0) y la TMI-M (1.32) más altos (Tabla 2). Una de las evidencias epidemiológicas más fuertes que ligan el virus Zika con Microcefalia se manifiesta por la coincidencia temporal y espacial de los casos de Zika y microcefalia. La Fig. 1 muestra que la repartición de los cluster de muertes por microcefalia con el riesgo más alto se asemeja a la distribución de los casos de microcefalia registrados desde el 08/11/2015 hasta el 26/03/2016 ⁽²²⁾ y los casos de Zika registrados en el país a partir de abril de 2015 hasta la Semana Epidemiológica 8 de 2016 ⁽²²⁾.

Conclusión

La epidemiología de las muertes infantiles por microcefalia en Brasil entre 1996-2013 se caracterizan por: 1) una variación tanto temporal como espacial de la TMI-M; 2) las regiones del norte en comparación a las de sur muestran una TS positiva de la TMI-M; 3) las regiones del norte presentan mayor riesgo de muerte que las del sur; 4) los agrupamientos municipales de mayor riesgo tienden a situarse en la parte norte y centro oeste del país; 5) la imagen espacial de los agrupamientos de mayor TMI-M y mayor riesgo se asemeja a la distribución de los casos reportados de microcefalia y de Zika desde mediados de 2015.

Conflictos de interés y cesión de derechos

Los autores declaran no tener conflicto de interés, siendo responsables de lo escrito y cediendo el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM.

Fuentes de Financiamiento

Este trabajo no ha tenido fuente de apoyo alguna

Bibliografía

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(10):1885–1886.
2. Portal da Saúde. Confirmação do Zika Virus no Brasil. Ministerio da Saúde 2015. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil>.
3. WHO 2016. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Feb 1, 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/>.
4. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:59–62.
5. Portal da Saúde. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus zika e casos de microcefalia. Ministerio da Saúde 2015. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>.
6. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Seroo CL, Sanseverino MT. Brazilian Medical Genetics Society—Zika Embryopathy Task Force Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3):59–62.
7. Portal da Saúde 2016. Centro De Operações De Emergências Em Saúde Pública Sobre Microcefalias. Informe Epidemiológico Nº 33 – Semana Epidemiológica (Se) 26/2016 (26/06 A 02/07/2016) Monitoramento Dos Casos De Microcefalia No Brasil. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/08/Informe-Epidemiol-gico-n-33-SE-26-2016-05jul2016-22h30.pdf>
8. Franca, G.V., Schuler-Faccini, L., Oliveira, W.K., Henriques, C.M., Carmo, E.H., Pedí, V.D., Nunes, M.L., Castro, M.C., Serruya, S., Silveira, M.F., Barros, F.C., Victora, C.G. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016;27;388 (10047):891-7
9. WHO 2016. Zika situation report. Zika and potential complications. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/who-zika-situation-report-12-02-2016.pdf?ua=1>.
10. Rasmussen, S, Jamieson D, Honein M, Petersen L. Zika Virus and Birth Defects Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; 374:1981-1987
11. Martines, R, Bhatnagar J, Keating M, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2016; 65.
12. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ES, de Sequeira PC, de Mendonça MC, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, Nogueira RM, Tanuri A, de Filippis AM. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; S1473-3099(16)00095-5.
13. Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RGS, et al. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015. *Bull World Health Organ E-pub* 2016:
14. Barreto ML, Barral-Netto M, Stabeli R, Almeida-Filho N, Vasconcelos PF, Teixeira M, Buss P, Gadelha PE. Zika virus and microcephaly in Brazil: a scientific agenda. *Lancet* 2016; S0140-6736(16)00545-6.
15. Byass P, Wilder-Smith A utilising additional sources of information on microcephaly. *Lancet* 2016; S0140-6736(16)00519-5.
16. IBGE 2012. The Brazilian Institute of Geography and Statistics. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/mapa_site/mapa_site.php.
17. Kulldorff M, Huang L, Konty K. A scan statistic for continuous data based on the normal probability model. *Int J Health Geogr* 2009; 8:58.
18. COES Microcefalia 2016 (Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Microcefalias). Informe Epidemiológico Nº 41 – Semana Epidemiológica (SE) 34/2016 (21/08 a 27/08/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Ministerio de Saude do Brasil . Available from: www.saude.gov.br
19. ECLAMC 2016. DOCUMENTO ECLAMC FINAL. Resumo e conclusões dos Documentos 1-5. Bue, 30 de dezembro, 2015. Available from: <http://www.eclamc.org/microcefaliaarchivos.php>.
20. COES Microcefalia 2016 (Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Microcefalias). Informe Epidemiológico Nº 41 – Semana Epidemiológica (SE) 34/2016 (21/08 a 27/08/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Ministerio de Saude do Brasil . Available from: www.saude.gov.br
21. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde 2016; 47 (14).
22. COES Microcefalia 2017 (Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Microcefalias). Informe Epidemiológico Nº 47 – Semana Epidemiológica (SE) 52/2016 (25/12 a 31/12/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Ministerio de Saude do Brasil . Available from: www.saude.gov.br