

Uma análise da distribuição espacial da associação da Zika e Microcefalia no Brasil

Maria Isabel Souza¹; Keuler Hissa Teixeira²; Roberta Morais Rocha¹; Wellington Ribeiro Justo³

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Caruaru, Brasil. ²Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil. ³Universidade Regional do Cariri, Crato, Brasil.

RESUMO:

O objetivo deste trabalho é investigar a associação entre a taxa de prevalência da microcefalia e a taxa de prevalência defasada da Zika ocorrida em gestantes em determinado município, observando as características socioeconômicas do mesmo, nos anos de 2015 e 2016. Para lograr tal fim dois métodos são aplicados: i. O *Ordinary Least Squares* (OLS), com testes para a dependência espacial, estimado para obter evidências da associação linear entre a taxa de prevalência da microcefalia e a taxa de prevalência do vírus Zika nas mulheres grávidas, com controle regionais; ii. e regressões logísticas, para calcular o *odds ratio* (OR) das grávidas gerarem filhos com a referida anomalia, considerando como variáveis a presença de casos de zika em grávidas, além de fatores geográficos, sociais e econômicos dos municípios. A análise espacial indicou que o padrão de distribuição do Zika vírus difere do observado para microcefalia. De acordo com os modelos estimados por MQO (testes apontam para a escolha do modelo sem correção espacial), os municípios localizados na Região Nordeste, com piores indicadores de pobreza e escolaridade, e com maiores taxas de urbanização e prevalência da zika em grávidas tem, em média, um maior taxa de prevalência da microcefalia. Os resultados das regressões logísticas reafirmam que municípios nordestinos com grávidas que tiveram Zika tem maiores chances de também registrar casos de bebês com microcefalia. Os resultados da pesquisa corroboram a hipótese de que a taxa de prevalência da microcefalia é maior nas metrópoles nordestinas.

ABSTRACT:

The objective of this work is to investigate the association between the prevalence rate of microcephaly and the lagged prevalence rate of Zika occurring in pregnant women in a given municipality, observing its socioeconomic characteristics, in the years 2015 and 2016. To achieve this end, two methods are applied: i. Ordinary Least Squares (OLS), with tests for spatial dependence, estimated to obtain evidence of the linear association between the prevalence rate of microcephaly and the prevalence rate of the Zika virus in pregnant women, with regional controls; ii. and logistic regressions, to calculate the odds ratio (OR) of pregnant women generating children with this anomaly, considering as variables the presence of cases of Zika in pregnant women, in addition to geographical, social and economic factors in the municipalities. Spatial analysis indicated that the distribution pattern of the Zika virus differs from that observed for microcephaly. According to the models estimated by MQO (tests point to the choice of the model without spatial correction), the municipalities located in the Northeast Region, with the worst indicators of poverty and education, and with higher rates of urbanization and prevalence of Zika in pregnant women have, on average, a higher prevalence rate of microcephaly. The results of logistic regressions reaffirm that northeastern municipalities with pregnant women who had Zika are more likely to also register cases of babies with microcephaly. The research results corroborate the hypothesis that the prevalence rate of microcephaly is higher in Northeastern metropolises.

Palavras chave: Zika, Microcefalia, Logit

Área temática: 4 - Geoprocessamento e análise espacial

JEL Classification: C25, I10, R10

INTRODUÇÃO

A microcefalia é uma malformação congênita em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada, caracterizada pelo perímetro cefálico inferior a dois desvios-padrão (DP) da média particular do sexo e idade gestacional (VARGAS, SAAD e DIMECH, 2016). Chegando a atingir mais de 2000 recém nascidos apenas no Brasil em 2016; esta doença foi elevada à motivo de emergência pública internacional naquele mesmo ano pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016a) (WHO, 2016b), diante do número crescente de estudos que associava a incidência da mesma à ocorrência de infecção pelo vírus Zika na gestante, vírus este que estava em processo de disseminação por toda América latina e Caribe (ETIENNE, SANTOS e ESPINAL, 2017).

No Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde, foram registrados entre 497.593 a 1.482.701 casos da Zika já em 2015. A correlação temporal entre o surto do vírus Zika e o surto de microcefalia levantou uma hipótese de causalidade entre essas duas doenças (GARCIA, 2018; OLIVEIRA, VASCONCELOS 2016; VARGAS, SAAD, DIMECH 2016), hipótese confirmada em 2016 por estudo epidemiológico realizado pela Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz), coordenado e liderado por Celina Turchi (ARAÚJO, RODRIGUES e XIMENES et al, 2016).

Avaliando a distribuição geográfica dos casos da Zika, segundo o Ministério da saúde, em junho de 2016, o Centro-Oeste foi a região que concentrou o maior número de casos da doença (163,5 casos a cada 100 mil habitantes) (BRASIL, 2016a), enquanto que 73,7% dos casos confirmados de microcefalia identificados entre março e outubro daquele mesmo ano foram registrados na região Nordeste (BRASIL, 2016b). Essa concentração de doenças que são, comprovadamente, relacionadas, em regiões distintas do país levantam a suspeita da existência de componentes locais que afetam essa relação de causalidade entre as doenças aqui estudadas. É importante mencionar que não há nenhum estudo nacional e internacional que investigue a presença de fatores regionais e sociais, aliados a prevalência da Zika, que influenciem o aumento no número de casos de microcefalia em determinada localidade, e nenhuma pesquisa que quantifique a influência média dos casos de Zika sobre os casos de microcefalia posteriores em certo local.

Dito isso, o objetivo deste trabalho é investigar a associação entre a taxa de prevalência da microcefalia e a taxa de prevalência defasada da Zika ocorrida em gestantes em determinado município, observando as características socioeconômicas do mesmo e avaliando os anos iniciais da epidemia. Para lograr tal fim, foi necessário verificar a existência de autocorrelação espacial para ambas as doenças, por fim, foi utilizado o método LOGIT para a investigação de tal associação. Também foi realizado a caracterização do perfil das mães do recém-nascido com microcefalia antes e depois do surto se iniciar. Este estudo foi subdividido em quatro seções, sendo a primeira responsável por inserir o leitor no tema abordado, a posterior, Métodos e dados, encarregada de trazer a metodologia utilizada além das características dos dados abordados neste estudo, a terceira seção, responsável pela apresentação dos resultados obtidos, e por fim, a última seção, que traz a discussão à cerca dos resultados encontrados na pesquisa.

MÉTODOS E DADOS

População de referência e coleta de dados

Para o estudo do perfil da mãe cujo filho nasce com a anomalia antes e durante o surto de microcefalia foram utilizados dados referente a população de casos de recém-nascidos vivos diagnosticados com microcefalia em 2014 e 2016 no Brasil, informações obtidas através do Sistema de Informações de Nascidos Vivos – SINASC fornecido pelo DATASUS. Foram utilizados os dados referente a idade, escolaridade (anos de estudo), estado civil, raça e

município de residência da mãe, este último sendo utilizado para criar variáveis referente ao porte populacional e região de residência, além disso, dados referente ao sexo do recém-nascido também foram utilizados.

Para a realização das análises descritivas e a distribuição geográfica foi utilizada a taxa de prevalência da microcefalia de cada município brasileiro, dado em mil nascidos vivos, realizada usando os mesmos dados citados anteriormente, para o ano de 2015 e 2016. A mesma foi obtida através da divisão do número de casos de nascimentos de bebês com a anomalia em determinado município e do total de nascidos vivos daquela mesma localidade, ambas informações também obtidas através do Sistema de Informações de Nascidos Vivos – SINASC fornecido pelo DATASUS. Para tais análises também foi utilizada a taxa de prevalência da Zika, dado em 100 mil habitantes, realizada utilizando dados da população de casos de Zika no Brasil, desagregados na escala municipal, para o ano de 2015 e 2016. Sendo o mesmo obtido a partir da divisão de número de casos de habitantes com Zika e população total do respectivo município. Estes dados foram disponibilizados pelo ministério da saúde valendo-se da lei de livre acesso à informação.¹

Para o estudo da associação entre a microcefalia e a Zika, objeto principal deste trabalho, foram utilizados a taxa de prevalência da microcefalia, dado em mil nascidos vivos, já utilizada anteriormente, e a taxa de prevalência da Zika, agora dado em mil gestantes, estimada pela divisão de número de casos de gestantes com Zika e população estimada de gestantes do respectivo município, sendo esta última obtida através do número de nascidos vivos do ano anterior, como normatizado pelo Ministério da saúde (BRASIL, 2011). É importante mencionar que para a mais adequada estimação do modelo apresentado neste estudo e para quantificar melhor o impacto da zika sobre a microcefalia, a variável referente a Zika foi modificada para capturar apenas o número de gestantes que foram diagnosticadas com a doença, sendo esta variável utilizada em todas as estimações que se seguem, inclusive na Análise Exploratória dos Dados Espaciais (AEDE).

Para o citado estudo também foram observadas outras variáveis municipais que apreendem características habitacionais, são elas o nível de urbanização, medido em porcentagem, e o percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados. As variáveis que captam as características sociais de cada município foram: a taxa de analfabetismo entre adultos de 25 anos ou mais, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), e o percentual de pessoas pobres, representado pelo total de indivíduos que têm rendimentos diários abaixo de US\$ 5,5 equivalente à R\$ 406 mensais pela paridade de poder de compra. A renda per capita municipal média também foi considerada neste estudo, e por fim, *dummies* regionais foram introduzidas tomando como região de referência o Nordeste. Ressalta-se que todas as variáveis acima mencionadas foram retiradas do último censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, em 2010.

Análise estatística

Inicialmente, foi realizado um estudo descritivo para o levantamento de características maternas relacionadas aos recém nascidos com microcefalia antes e durante o surto. Além disso, foram empregados estatísticas como o cálculo de *odds ratio* (OR), com intuito de avaliar a relação entre fatores sociais, de localização, habitacionais e econômicos e a ocorrência de casos da microcefalia. Foram criadas variáveis atreladas ao porte populacional e a região de residência das mães para que critérios espaciais de distribuição de casos fossem contemplados na análise.

¹ Lei n 12.527 de 18 de novembro de 2011.

Neste estudo, devido as evidências de concentração geográfica, recorreu-se às técnicas de estatística espacial, por meio da Análise Exploratória de Dados Espaciais (AEDE). Neste caso, os dados são analisados de maneira generalizada, avaliando a associação espacial de uma região inteira por meio de um indicador global conhecido por I de Moran Global. Este indicador analisa o nível de interdependência geográfica entre as variáveis de interesse, além de indicar a natureza e o grau de tal relação. Para calcular tal indicador faz-se necessário aplicar a estatística I de Moran. O índice I de Moran é a ferramenta mais utilizada para calcular a autocorrelação espacial e situa-se entre -1 a +1, testando a hipótese nula de que há independência espacial ou ausência de autocorrelação espacial ($H_0: I=0$) contra a hipótese alternativa de que existe uma dependência espacial ou presença de autocorrelação espacial ($H_1: I \neq 0$) (ANSELIN, 1998). Formalmente este índice é expresso por:

$$I = \frac{n}{\sum \sum w_{ij}} \cdot \frac{\sum \sum w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad (1)$$

Onde, n é o número de unidades espaciais ou número de observações, y_i e y_j são os valores observados da variável dos municípios i e j , \bar{y} é a média do valor observado da variável de interesse de todos os municípios, w_{ij} representa os elementos da matriz de peso espacial que define as relações de vizinhança², isto é, o peso espacial para o par de unidades espaciais i e j , medindo o grau de interação entre elas, com $i = 1, 2, \dots, n$ e $j = 1, 2, \dots, n$.

Para investigar a associação da taxa de prevalência de microcefalia com a taxa de prevalência da Zika, foi realizado estudo ecológico através de modelo estatístico estimado pelo método *Ordinary Least Squares* - OLS:

$$y = X\beta + u$$

$$u \sim N(0, \sigma^2 I_n) \quad (2) \quad \text{onde}$$

a variável dependente, y , é a taxa de prevalência municipal da microcefalia (a cada mil nascidos vivos) para o ano de 2016, e X a matriz de variáveis exógenas n por K , contendo a principal variável explicativa, a taxa de prevalência municipal do vírus Zika em grávidas (a cada um mil grávidas) em 2015, sendo β o vetor de coeficientes K por 1, e u representa o erro estocástico. Tal estimação foi controlada pelas variáveis econômicas, sociais, e habitacionais já mencionadas. Os municípios de São Sebastião-BA e Pombos-PE foram retirados dessa estimação, pois, apresentaram valores de taxa de incidência da microcefalia muito acima da média, devido ao baixo número de nascidos vivos registrado

Quando a autocorrelação espacial existe na variável dependente, as estimativas geradas pelo OLS serão viesadas e inconsistentes. Por outro lado, caso a correlação se verifique no termo do erro, não há viés, sem inconsistência, mas o estimador de OLS deixa de ser o mais eficiente (ALMEIDA, 2012). Caso não seja encontrado nenhum indício de autocorrelação espacial, nem no erro nem no estimador, o uso de métodos a-espaciais torna-se adequado para tal estimação. Por fim, foi estimado uma regressão logística com cálculo do *odds ratio* (OR) para avaliar a associação de casos de Zika em grávidas em determinados municípios na probabilidade da ocorrência posterior de casos de microcefalia também naquela localidade. Desta forma, o modelo para estimar tal associação é dado da seguinte maneira, (WOODRIDGE, 2006):

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = \sum \beta_{ij} X_i + \varepsilon_i \quad (3) \text{ Onde}$$

o termo independente é a variável dicotômica de casos de microcefalia em 2016, e X_i representa o vetor das variáveis exógenas apresentadas, incluindo a *dummies* da Zika em grávidas, sendo β o vetor de coeficientes e ε o erro estocástico.

RESULTADOS

A partir da análise de dados populacionais contendo todos os casos de nascidos vivos no Brasil em 2014 e 2016, foi possível avaliar o perfil da mãe cujo filho nasce com microcefalia antes e durante o surto da mesma, que foram demonstrados nas tabelas 1 e 2, respectivamente, juntamente com a estatística de razão de chance específica. A análise da tabela 1 permite concluir que a maioria das mulheres que tinha filhos com microcefalia, antes da epidemia da mesma, tinham entre 30 e 39 anos de idade (n=53, 37,3%) e de 8 a 11 anos de estudo (n=86, 57,3%), estavam casadas ou em união consensual (n=93, 62%), e eram pardas (n=76, 50,6%). Maioria dos casos de microcefalia naquele ano também era de mães que habitavam em cidades de porte populacional elevado, acima de 500 mil habitantes (n=54, 36%), e eram moradoras da região Sudeste do país (n=63, 42%). Em 2014, ter mais de 12 anos de escolaridade diminuía as chances de mãe ter um filho com microcefalia quando relacionada a mãe sem escolaridade (OR:0,40; IC 95%: 0,18 - 0,90), já ser preta aumentava as chances de ter um filho com a anomalia quando comparada a mãe branca (OR:1,84; IC 95%: 1,03 - 3,29).

Em seguida, também foi feita a mesma análise para o ano de 2016, onde o Brasil já se encontrava diante de um processo epidêmico do vírus da Zika, os resultados foram demonstrados na tabela 2. Observa-se que maioria dos casos de microcefalia ocorriam em mães com idade inferior aos 24 anos (n=1.180, 52,3%), diferente do perfil registrado antes do surto que computava maior ocorrência em mulheres com idade superior aos 30 anos. Maioria dos casos também acontecia em mulheres que tinham entre 8 e 11 anos de estudo (n=1.421, 63,8%) e da raça parda (n=1.475, 69%), bem como em cidades de porte populacional superior aos 500 mil habitantes (n=734, 32,5%), igualmente ao ano de 2014. Já a região que mais concentrou casos foi o Nordeste (n=1.064, 47,2%), divergindo do padrão regional de casos de 2014, antes do surto.

Em 2016 se verificou que, ser um recém-nascido do sexo masculino continuou sendo fator inibidor da doença (OR:0,64; IC 95%: 0,59 - 0,69), assim como ter mais de 12 anos de estudo (OR:0,35; IC 95%: 0,22 - 0,57). Também foi possível concluir que o fator atrelado a idade da mãe também tem caráter coibidor a medida que o mesmo se aproxima de idades mais elevadas, se a mãe estiver entre 30 e 39 anos as chances diminuem em média 45% quando comparada a mãe com 19 anos (OR:0,59; IC 95%: 0,53 - 0,66). Também são fatores inibidores da doença: ser viúva, divorciada ou separada (OR:0,38; IC 95%: 0,22 - 0,64), e residir na região Sul (OR:0,07; IC 95%: 0,06 - 0,09), Centro-Oeste (OR:0,44; IC 95%: 0,37 - 0,52), Norte (OR:0,4; IC 95%: 0,38 - 0,51), e Sudeste (OR:0,55; IC 95%: 0,51 - 0,61). Por fim, o porte populacional permitiu concluir que quanto mais populosa for a cidade maiores são as chances da mãe que lá vive ter um filho com microcefalia. A mãe que reside em uma cidade com população acima de 500 mil habitantes tem maior chance de ter um filho com a doença (OR:1,35; IC 95%:1,17 - 1,54).

Tabela 1. Frequência de nascidos vivos e razão de chance da microcefalia ao nascer, segundo sexo do recém-nascido e características sociodemográficas, região e porte populacional do município de residência das mães; Brasil, 2014.

Fator de Risco	Microcefalia	Microcefalia (%)	OR	95% IC (OR)		valor-p
Sexo						
Feminino	83	55,33	1,00	-	-	
Masculino	61	40,67	0,70	0,51	0,97	0,03
Faixa Etária						
≤ 19 anos	24	16,00	1,00	-	-	
20 - 24 anos	36	24,00	1,13	0,68	1,90	0,64
25 - 29 anos	32	21,33	1,04	0,61	1,76	0,89
30 - 39 anos	53	37,33	1,50	0,93	2,41	0,09
≥ 40 anos	2	1,33	0,64	0,15	2,66	0,54
Escolaridade						
Nenhuma	0	0,00	0,00	-	-	0,27
1 - 3 anos	8	5,33	1,00	-	-	
4 - 7 anos	39	26,00	0,79	0,37	1,68	0,54
8 - 11 anos	86	57,33	0,61	0,30	1,24	0,17
≥ 12 anos	17	11,33	0,40	0,18	0,90	0,03
Estado civil						
Solteira	53	35,33	1,00	-	-	
Casada/União consensual	93	62,00	1,24	0,89	1,74	0,21
Viúva/Divorciada/Se parada	2	1,33	1,26	0,31	5,17	0,74
Raça/Cor						
Branca	53	35,33	1,00	-	-	
Preta	14	9,33	1,84	1,03	3,29	0,04
Amarela	0	0,00	0,00	-	-	
Parda	76	50,67	0,96	0,67	1,36	0,80
Indígena	2	1,33	1,75	0,43	7,06	0,43
Porte Populacional						
< 20 mil	26	17,33	1,00	-	-	
20 + 50 mil	21	14,00	0,74	0,42	1,31	0,30
50 + 100 mil	18	12,00	0,85	0,47	1,54	0,59
100 + 500 mil	31	20,67	0,66	0,39	1,10	0,11
≥ 500 mil	54	36,00	1,06	0,67	1,70	0,79
Região						
Nordeste	43	28,67	1,00	-	-	
Norte	15	10,00	0,90	0,50	1,63	0,73
Sudeste	63	42,00	1,03	0,70	1,52	0,87
Sul	19	12,67	0,93	0,54	1,59	0,79
Centro-Oeste	10	6,67	0,79	0,40	1,57	0,50

Fonte: Elaboração própria com base no DATASUS (2019).

Tabela 2. Frequência de nascidos vivos e razão de chance da microcefalia ao nascer, segundo sexo do recém-nascido e características sociodemográficas, região e porte populacional do município de residência das mães; Brasil, 2016.

Fator de Risco	Microcefalia	Microcefalia (%)	OR	95% IC (OR)		valor-p
Sexo						
Feminino	1342	59,91	1,00	-	-	
Masculino	898	40,09	0,64	0,59	0,69	0,00
Faixa Etária						
≤ 19 anos	546	24,22	1,00	-	-	
20 - 24 anos	634	28,13	0,81	0,72	0,90	0,00
25 - 29 anos	464	20,59	0,63	0,55	0,71	0,00
30 - 39 anos	564	25,02	0,59	0,53	0,66	0,00
≥ 40 anos	46	2,04	0,55	0,41	0,74	0,00
Escolaridade						
Nenhuma	17	0,76	1,00	-	-	
1 - 3 anos	63	2,83	0,78	0,45	1,32	0,35
4 - 7 anos	497	22,34	0,84	0,52	1,37	0,49
8 - 11 anos	1421	63,87	0,71	0,44	1,13	0,15
≥ 12 anos	227	10,20	0,35	0,22	0,57	0,00
Estado civil						
Solteira	1111	49,91	1,00	-	-	
Casada/União consensual	1102	49,51	0,76	0,70	0,83	0,00
Viúva/Divorciada/Separada	13	0,58	0,38	0,22	0,64	0,00
Raça/Cor						
Branca	485	22,70	1,00	-	-	
Preta	154	7,21	0,78	0,45	1,32	0,35
Amarela	6	0,28	0,84	0,52	1,37	0,49
Parda	1475	69,02	0,71	0,44	1,13	0,15
Indígena	17	0,80	0,35	0,22	0,57	0,00
Porte Populacional						
< 20 mil	285	12,64	1,00	-	-	
20 + 50 mil	372	16,50	1,19	1,02	1,39	0,03
50 + 100 mil	240	10,65	1,04	0,87	1,23	0,69
100 + 500 mil	623	27,64	1,22	1,06	1,40	0,01
≥ 500 mil	734	32,56	1,35	1,17	1,54	0,00
Região						
Nordeste	1064	47,20	1,00	-	-	
Norte	181	8,03	0,44	0,38	0,51	0,00
Sudeste	835	37,05	0,55	0,51	0,61	0,00
Sul	37	1,64	0,07	0,06	0,09	0,00
Centro-Oeste	137	6,08	0,44	0,37	0,52	0,00

Fonte: Elaboração própria com base no DATASUS (2019).

Diante da mudança de concentração geográfica durante do surto de microcefalia faz-se necessário confrontar os dados relacionados a Zika e a referida anomalia através da estimação da taxa de prevalência média de ambas para o Brasil e suas cinco regiões. Aqui a taxa de prevalência da Zika foi calculada usando o número total de casos e dada por 100 mil habitantes. O recorte temporal de interesse foram os dois primeiros anos de registro da Zika no país, 2015 e 2016.

Na tabela 3, a taxa de prevalência da microcefalia, em 2015, do Nordeste (0,69) e Norte (1,16) foi respectivamente, em média 15,5 e 26,2 vezes maior que a registrada no Centro-Oeste (0,044) brasileiro. Avaliando a taxa de prevalência do vírus Zika também naquele ano, chamou atenção o baixo índice de prevalência desta doença na região Norte (3,99) frente a elevada taxa da mesma referente a microcefalia (1,16) naquela mesma localidade. Na mesma tabela, avaliando o ano de 2016, nota-se que a região Centro-Oeste foi a responsável pela maior taxa de prevalência da Zika (220,28), e a região Nordeste a maior taxa de prevalência da microcefalia (0,69). Comparada a 2016 a prevalência da Zika aumentou vertiginosamente no Brasil, registrando taxa oito vezes acima da média nacional do ano anterior, apesar disso, algumas regiões não computaram crescimento na taxa de prevalência da microcefalia.

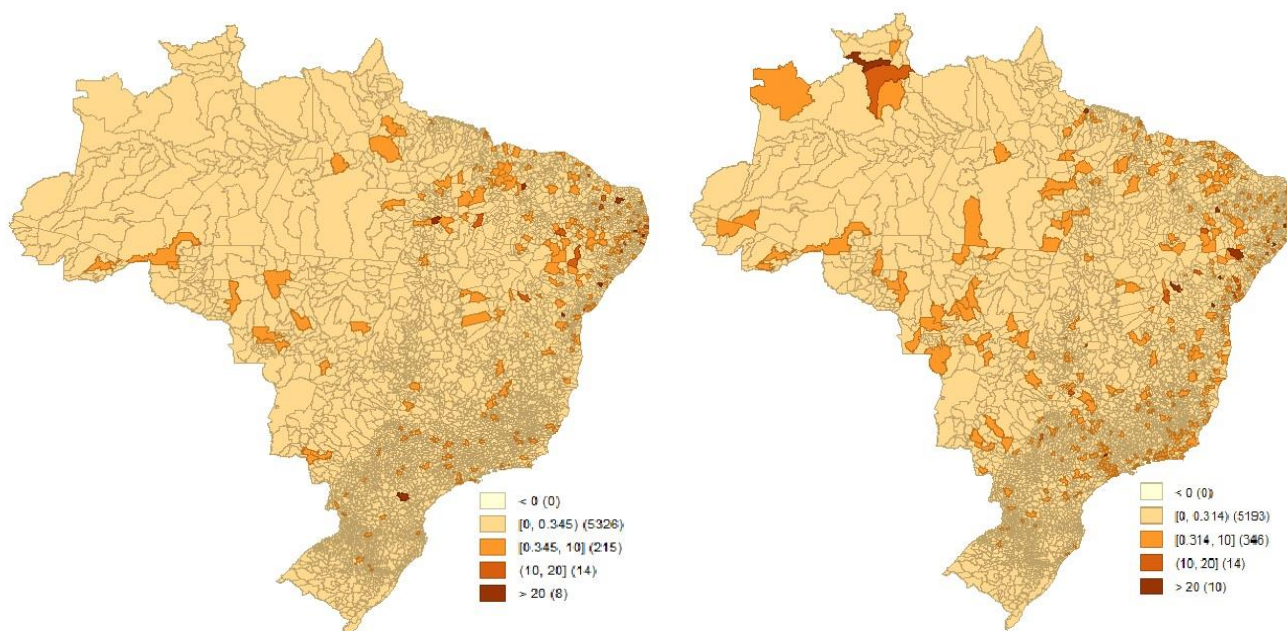
Tabela 3. Taxa de prevalência média da Microcefalia, segundo região brasileira da mãe (um mil nascidos vivos) e taxa de prevalência media da zika, segundo região brasileira do infectado (100 mil habitantes); Brasil, 2015 e 2016.

Região/Brasil	2015		2016	
	Zika	Microcefalia	Zika	Microcefalia
BRASIL	13,9271	0,3407	109,4929	0,3135
NORDESTE	36,7315	0,6922	142,7265	0,6906
NORTE	3,9901	1,1684	76,8889	0,3173
SUDESTE	3,4568	0,0320	110,6013	0,1555
CENTRO-OESTE	24,9312	0,0445	220,2859	0,1723
SUL	0,5587	0,0467	3,8413	0,0207

Fonte: Elaboração própria com base no DATASUS (2019).

Também foi realizada a distribuição geográfica das taxas de prevalência apresentadas anteriormente, desagregadas a nível municipal, para os anos de 2015 e 2016, e apresentadas na figura 1 e 2. Na primeira foi considerado a taxa de prevalência média da microcefalia no Brasil como referência para a elaboração dos quantis, em 2015 (0,34) e em 2016 (0,31). A distribuição espacial mostrou que, em 2015, poucos municípios (237) tinham taxas de prevalência acima da média nacional, maioria concentrados no Norte e Nordeste brasileiro. Estas regiões também reúnem maioria dos municípios com taxa de prevalência acima de 10 casos em mil nascidos vivos (95,4%). Já no ano posterior, os municípios com taxas a cima da média nacional mostraram distribuir-se de forma mais igualitária entre as quatro regiões brasileiras com exceção do Sul, apesar disto, municípios com nível de prevalência acima de 10 casos a cada mil nascimentos continuaram mais concentrados no Norte e Nordeste do país (83,3%).

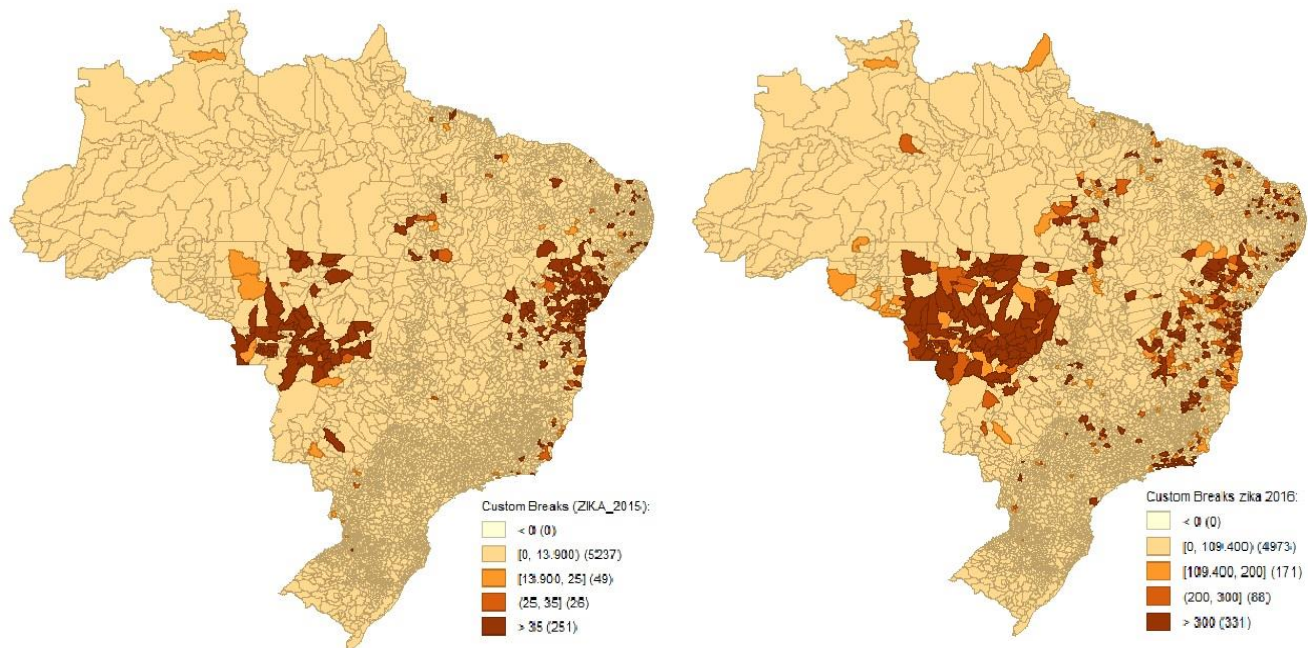
Figura 1. Distribuição geográfica da taxa de prevalência da microcefalia (um mil nascidos vivos) por município; Brasil, 2015 e 2016.



Fonte: Elaboração própria com base no DATASUS (2019).

Para a taxa de prevalência do Zika, presente na figura 2, também se adotou a média nacional para 2015 (13,9) e 2016 (109,4) como referência para a projeção dos quantis. Observou-se que, em 2015, maioria dos municípios com taxas acima da média nacional se distribuiu principalmente entre a região Nordeste e Centro-Oeste do país, de forma muito concentrada dentro destas regiões. Apenas dois estados concentraram 46% dos municípios com casos de Zika em 2015, os estados da Bahia e Mato Grosso, sendo o primeiro pertencente ao Nordeste e o segundo ao Centro-Oeste.

Figura 2. Distribuição geográfica da taxa de prevalência do vírus ZIKA (100 mil habitantes) por município; Brasil, 2015 e 2016.



Fonte: Elaboração própria com base no DATASUS (2019).

Em 2016, o número de municípios atingidos pela doença em taxas acima da média nacional foi 1,81 vezes maior que o número de municípios também nesta situação computados em 2015, no entanto, a distribuição espacial destes casos se manteve a mesma.

Parte-se para a análise das estimações de autocorrelação espacial entre os municípios, analisando as taxas de prevalência de microcefalia (um mil nascidos vivos) e da Zika (um mil gestantes), no Nordeste e no Brasil. Na tabela 4, pode-se verificar que para a região Nordeste, a despeito do tipo de matriz de pesos utilizada, não foi encontrado nenhum valor I de Moran significativo a 10% no ano de 2015. Já em 2016, esta mesma região mostrou valores significantes do I de Moran, porém, uma autocorrelação espacial baixa. Sob uma perspectiva nacional, todas as matrizes apresentaram um I de Moran significativo a 5% em 2015 e 2016, porém, a autocorrelação espacial também se mostrou baixa, todas abaixo de 0,100.

Tabela 4. I de Moran e sua respectiva significância da taxa de prevalência da microcefalia (um mil nascidos vivos) de 2015 e 2016 para o Nordeste e o Brasil de acordo com a matriz de peso espacial.

Ano	Local	Matriz			
		QUEEN	ROOK	K-2	K-4
2015	NE	-0,001 (0,244)	-0,001 (0,229)	0,003 (0,076)	0,002 (0,112)
	BR	0,003 (0,051)	0,003 (0,051)	0,005 (0,040)	0,004 (0,043)
2016	NE	0,006 (0,038)	0,006 (0,041)	0,006 (0,049)	0,007 (0,040)
	BR	0,006 (0,012)	0,006 (0,012)	0,004 (0,033)	0,004 (0,032)

Fonte: Elaboração própria.

Já a tabela 5, aponta o índice I de Moran para a taxa de prevalência da Zika, que apresentou todos os resultados significativos a 1%, e valores de I de Moran superiores a 0,100. Por isso, também foi realizado o diagnóstico espacial da regressão principal para verificar a presença de autocorrelação espacial nas variáveis ou no erro, resultado demonstrado na tabela A, no apêndice.

Tabela 5. I de Moran, e sua respectiva significância, da taxa de prevalência da Zika (mil gestantes) de 2015 e 2016 para o Nordeste e o Brasil de acordo com a matriz de peso espacial.

Ano	Local	Matriz			
		QUEEN	ROOK	K-2	K-4
2015	NE	0,140 (0,001)	0,152 (0,001)	0,118 (0,006)	0,145 (0,001)
	BR	0,233 (0,001)	0,237 (0,001)	0,194 (0,001)	0,240 (0,001)
2016	NE	0,240 (0,001)	0,256 (0,001)	0,296 (0,001)	0,228 (0,001)
	BR	0,288 (0,001)	0,301 (0,001)	0,349 (0,001)	0,285 (0,001)

Fonte: Elaboração própria.

Os indicadores sociais, econômicos e habitacionais utilizados nas próximas estimações foram tabulados segundo suas respectivas médias, desvio padrão, valor mínimo e máximo e

coeficiente de variação, agregados de acordo com a região brasileira a fim de identificar padrões regionais. É possível verificar que o Nordeste é a região menos urbanizada do país, acompanhada do Norte, ambas também concentram o maior percentual de pobres do país, assim como o maior percentual de habitações com acesso inadequado à água e esgoto. As regiões Nordeste e Norte também concentram as duas menores rendas per capita do país, assim como o maior percentual de analfabetos, respectivamente. Por fim, são as regiões que concentram os maiores níveis de desigualdade social, medida pelo índice de Theill.

Tabela 7. Estatísticas descritivas das variáveis socioeconômicas e habitacionais segundo região; Brasil, 2010.

Variável	Região	Média	std de.	min	max	coef var
Urbanização (%)	Norte	56,72	19,66	4,18	99,75	34,67
	Nordeste	55,27	19,67	8,32	100,00	35,60
	Sudeste	74,95	19,13	18,56	100,00	25,52
	Centro-oeste	71,96	17,30	18,11	100,00	24,04
	Sul	60,72	23,96	5,52	100,00	39,45
Pobres (%)	Norte	38,33	15,48	6,37	78,59	40,40
	Nordeste	41,51	10,90	2,20	78,23	26,26
	Sudeste	12,57	10,56	0,42	57,66	84,00
	Centro-oeste	13,12	8,91	0,00	56,46	67,88
	Sul	8,79	6,81	0,19	43,55	77,48
Esgoto inadequado (%)	Norte	25,89	18,22	1,04	85,36	70,40
	Nordeste	17,76	12,93	0,13	73,01	72,82
	Sudeste	3,51	4,59	0,01	30,40	130,54
	Centro-oeste	4,92	5,74	0,10	46,88	116,66
	Sul	2,84	3,81	0,01	36,82	133,84
Renda per capita	Norte	345,09	141,07	121,32	1087,35	40,88
	Nordeste	276,99	97,76	96,24	1144,26	35,29
	Sudeste	590,62	214,91	181,77	2043,74	36,39
	Centro-oeste	582,48	155,68	0,72	1348,55	26,73
	Sul	704,20	199,83	277,33	1798,12	28,38
Theil	Norte	0,58	0,14	0,32	1,28	23,77
	Nordeste	0,53	0,10	0,23	1,36	19,58
	Sudeste	0,40	0,10	0,19	1,27	25,82
	Centro-oeste	0,44	0,12	0,23	1,25	26,64
	Sul	0,39	0,11	0,14	1,09	28,95
Analfabetismo (%)	Norte	22,38	8,43	3,99	48,37	37,66
	Nordeste	34,96	8,54	4,69	57,18	24,43
	Sudeste	13,58	7,66	1,61	45,54	56,37
	Centro-oeste	15,41	5,08	4,10	34,56	32,95
	Sul	9,76	4,86	1,10	25,77	49,81

Fonte: Elaboração própria com base no IBGE (2019).

Ao estimar a regressão através do método de OLS, pode-se concluir que não há problema de multicolinearidade (*condicional number*: 7,04). O resultado também mostra que os resíduos não seguem uma distribuição normal padrão, (*Shapiro-Wilk test* valor-p: 0,00) e também não

há evidências da presença de heterocedasticidade no modelo (*Koenker-Basset test* valor-p: 0,17).

Atendendo as especificidades dos dados e realizado as correções necessárias, foram obtidos quatro modelos de regressão, os quais foram incluídas variáveis de forma gradativa. Os resultados foram apresentados na tabela 8. Avaliando o modelo 2, pôde-se verificar que uma variação em um ponto na taxa de prevalência da Zika em 2015 impactava positivamente a taxa de prevalência da microcefalia do ano posterior (0,019). A taxa de urbanização apresentou resultado positivo (0,004) e significativa, assim como o percentual de pobres (0,008).

Segundo o modelo quatro do mesmo método de estimação, onde foram acrescentadas variáveis dicotômicas referente as regiões do Brasil, a taxa de prevalência da Zika em 2015 continuou afetando positivamente a taxa de prevalência da microcefalia em 2016 (0,017). Já o indicador relativo ao percentual de analfabetos mostrou uma relação negativa com a taxa de prevalência da microcefalia (0,013). Por fim, as regiões Norte, Sudeste, Centro-Oeste e Sul representadas em *dummies*, apontaram uma redução na taxa de prevalência da microcefalia quando comparadas a região Nordeste, adotada como referência.

Tabela 8. Estimação via OLS, variável dependente - taxa de prevalência da microcefalia em 2016 (mil nascidos vivos); Brasil.

Variáveis	Modelos			
	1	2	3	4
Constante	0.200***	- 0.355***	0.351***	0.447*
Zika gestantes 2015	0.021**	0.019**	0.018***	0.017*
Urbanização (%)	-	0.004***	-	0.002+
Esgoto inadequado (%)	-	- 0.001	-	- 0.002
Pobres (%)	-	0.008**	-	0.003
Theil	-	0.366+	-	- 0.325+
Analfabetismo (%)	-	- 0.004+	-	- 0.013**
Norte	-	-	- 0.035	- 0.196*
Sudeste	-	-	- 0.197***	- 0.425***
Centro-oeste	-	-	- 0.204**	-0.413***
Sul	-	-	- 0.331***	- 0.569***
Nº de obs	5561	5561	5561	5561
R ²	0,001	0,008	0.009	0,015
R ² ajustado	0,001	0,007	0,008	0,013
Akaike	20077.4	20047.1	20043.5	20020.2
Schwarz	20090.6	20093.4	20083.3	20093.1

*** - significância 0,1%; ** - significância 1%; * - significância 5%; + - significância 10%

Fonte: Elaboração própria

Para avaliar a presença de casos de Zika em determinados municípios como fator determinante para a ocorrência de casos de microcefalia na mesma localidade foi transformando a variável dependente e a principal explicativa em variáveis dicotômicas, obtemos os resultados mostrados na tabela 9. Foram realizadas quatro regressões, as quais foram incluídas variáveis explicativas gradualmente. Os testes relacionados ao ajuste do modelo, *Mcfadden's* (0,26), *Count R²* (0,93) e o p-valor de *Hosmer-Lemeshow* (0,21) indicaram o modelo quatro como o mais adequado.

Os resultados encontrados, presente na tabela 9, permitem avaliar o impacto da presença de gestantes com Zika naquela localidade assim como a influência das variáveis sociais, econômicas e habitacionais. O modelo 1 permite concluir que há um aumento nas chances do município que registrou casos de Zika em gestantes em 2015 também registrar pelo menos um caso de microcefalia em 2016 (11,3 p-valor:0,00). No modelo quatro, o qual foram incluídos todas as variáveis explicativas, a chance relacionada a esta mesma variável reduz, no entanto, ainda há impacto positivo sobre a variável dependente (4,6 p-valor:0,00), assim como taxa de urbanização (1,04 p-valor:0,00), percentual de pobres (1,03 p-valor:0,00), renda per capita (1,003 p-valor:0,00), e índice de theil (7,70 p-valor:0,00). Segundo a tabela 9, as cidades situadas no sul do país tem menos chances de registrar pelo menos um caso de microcefalia quando comparadas as cidades nordestinas, assim como o Centro-Oeste e o Sudeste valendo-se da mesma comparação.

Tabela 9. Estimação via LOGIT, *Odds Ratio*, Variável dependente – Dummy de casos de microcefalia em 2016; Brasil.

Variáveis	Modelos			
	1	2	3	4
Constante	0.058***	0.000***	0.061***	0.000***
Dummy zika 2015	11.347***	6.752***	10.871***	4.644***
Urbanização (%)	-	1.064***	-	1.046***
Esgoto inadequado (%)	-	1.004	-	1.001
Pobres (%)	-	1.051***	-	1.037**
Theil	-	20.021***	-	7.704**
Renda per capita	-	1.002***	-	1.003***
Analfabetismo (%)	-	0.982+	-	0.946***
Norte	-	-	1.274	0.443**
Sudeste	-	-	1.324*	0.172***
Centro-oeste	-	-	0.802	0.185***
Sul	-	-	0.308***	0.037***
McFadden's Adj R2	0.088	0.237	0.106	0.269
Count R2	0.928	0.935	0.928	0.937
Hosmer-Lemeshow (valor-p)	-	0.138	0.181	0.212

*** - significância 0,1%; ** - significância 1%; * - significância 5%; + - significância 10%

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo principal investigar como a taxa de prevalência da Zika em determinado município aliada a fatores socioeconômicos determinam a variação na taxa de prevalência da microcefalia posterior do mesmo local, sendo este um estudo pioneiro que quantifica a influência de aspectos regionais e sociais, aliados a influência da Zika, no surgimento de casos de microcefalia.

Avaliar o perfil da mãe antes e durante o surto ajudou a identificar o tipo de população mais atingida pelo aumento repentino de casos de microcefalia e é ponto de partida para a investigação da presença de fatores regionais que afetam a taxa de prevalência da anomalia. Foi possível identificar que a principal característica do perfil materno que se alterou durante o surto de microcefalia foi a idade da mãe e a região em que a mesma reside. O surto de microcefalia ocorrido em 2016 atingiu mães mais jovens, sendo a idade, à medida que avança,

um fator protetor da doença, visto que números menores da mesma estão associados a níveis de escolaridade mais baixos e maior percentual de solteiras, fatores que também estimulam a ocorrência da anomalia com maior frequência, resultado confirmado por estudo que afirma que esse aumento do risco entre mães adolescentes seria explicado mais por suas condições socioeconômicas do que por características biológicas (MARINHO, ARAÚJO e PORTO, 2016).

O Nordeste configurou a região com maior chance de ocorrência de casos de microcefalia em 2016, com grande disparidade das demais regiões, resultado explicado em partes pela taxa de natalidade elevada que a mesma detém frente as demais regiões aliado à alta incidência do surto anterior de Zika. Cidades populosas também apresentaram maiores chances de registrar casos de microcefalia comparadas com cidades menos populosas, o que corrobora com estudo que verificou maior coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer em municípios com mais de 500 mil habitantes, o que pode ser explicado, em parte, pelo fato de a densidade demográfica dos municípios populosos favorecer a transmissão de doenças de origem vetorial (MARINHO, ARAÚJO e PORTO, 2016). É importante mencionar que o fato do sexo da criança ser do tipo masculino atuar como fator inibidor da doença se deve ao fato de mais crianças do sexo feminino nascerem no Brasil.

Para eliminar ocasionais fatores de tendência devido a taxa de natalidade divergente entre as localidades estudadas, foi elaborado a taxa média de prevalência da microcefalia e da Zika para as regiões brasileiras, que apontou uma concentração regional em localidades distintas de ambas as doenças em 2016. Tal distinção, foi confirmada pelo padrão espacial de distribuição das taxas de prevalência da microcefalia e da Zika, identificando regiões que foram acometidas por altas taxas de incidência de microcefalia e baixa incidência de Zika e vice versa, como o Norte e o Centro-Oeste brasileiro, respectivamente. Neste ponto é possível confirmar que a ocorrência de microcefalia no município não é apenas relacionada a níveis elevados de prevalência de Zika, a existência de fatores regionais que altera a relação entre essas duas doenças é inegável.

A hipótese da presença de autocorrelação espacial foi testada devido à concentração de casos de microcefalia principalmente no Nordeste do país. Não foi possível realizar qualquer conclusão a despeito da autocorrelação espacial em 2015 no Nordeste, possivelmente em razão da grande quantidade de municípios que apresentaram taxa de prevalência da microcefalia igual zero. Os níveis de autocorrelação espacial identificados na esfera nacional foram considerados fracos para os dois períodos analisados, apesar de significantes ao nível adotado. Já a taxa de prevalência da Zika, diferente da microcefalia, mostrou a presença de autocorrelação espacial elevada entre os municípios, tanto sob a perspectiva nacional como nordestina. A taxa de prevalência da Zika mostrou-se muito mais sensível a critérios espaciais de localização, do que a mesma taxa para a microcefalia. Não foram encontrados indícios que levem a uma análise através de modelagem espacial, pois a variável dependente não confirmou a existência deste tipo de dependência, e o diagnóstico espacial da regressão, presente na tabela 7 em anexo, também não apontou indícios de espacialidade nos erros.

Fatores como saneamento inadequado e nível de urbanização podem expor a população a mais problemas de origem sanitária, e conseqüentemente maior proliferação de mosquitos transmissores da Zika, assim como níveis de pobreza e desigualdade elevados (SOUZA, ALBUQUERQUE, VAZQUEZ 2018; LINS, CANDEIAIS 2018). Variáveis sociais, econômicas e habitacionais foram elencados nesse estudo para identificar padrões regionais que pudessem explicar a concentração da taxa de prevalência de microcefalia em certas localidades. Foi possível observar que o Nordeste reúne os piores indicadores de desigualdade, nível de

pobreza e analfabetismo quando comparada as demais regiões, por outro lado, o Sudeste concentra os maiores níveis de urbanização e renda per capita do país.

A estimação via OLS permitiu concluir que municípios com maiores taxas de prevalência de Zika condicionam maiores taxas de prevalência de microcefalia, no entanto, fatores como maior urbanização somados ao elevado percentual de pobres, que culminam no surgimento de áreas marginalizadas, também condicionam o aumento desta taxa em proporções de impacto tão grandes quanto a Zika. Resultado este que corrobora com estudo realizado para a cidade de Recife, Pernambuco, onde foi observado que residir em áreas com condições precárias de vida estava associado a uma maior prevalência de microcefalia em comparação com residir em áreas com melhores condições (SOUZA, ALBUQUERQUE e VAZQUEZ, 2018). A significativa variação negativa na taxa de prevalência da microcefalia diante da região de residência da mãe confirma o quanto o Nordeste é detentor dos níveis mais elevados de prevalência do Brasil, confirmado por diversos estudos nacionais que avaliaram o período inicial do surto (GARCIA, 2018; SOUZA, ALBUQUERQUE, VAZQUEZ 2018; SANTOS, NETO 2020).

A estimação onde é avaliado a presença ou não de casos de microcefalia em determinado município, permitiu avaliar o impacto da presença de gestantes com Zika naquela localidade assim como a influência positiva ou negativa das variáveis sociais econômicas e habitacionais. Foi possível concluir que as chances de uma cidade registrar pelo menos um caso da doença são muito maiores em municípios de características metropolitanas que se desenvolveram de forma desordenada. A urbanização desenfreada da maioria destas cidades acarretam maiores níveis de desigualdade social e menores percentuais de analfabetos, a existência de um setor industrial e comercial que goza dos benefícios da concentração produtiva eleva a renda per capita média destas regiões, no entanto, problemas de ordem social como a marginalização e a pobreza da maioria da população são comuns nas mesmas. As regiões metropolitanas nordestinas seguem este perfil de desenvolvimento, sendo esta a razão para maioria dos casos se concentrar nessa região brasileira.

Como limitações deste trabalho destacasse a subnotificação de casos de Zika ocorrida em 2015 devido ao fato da doença ser recém-chegada em território nacional e apresentar semelhanças sintomáticas com a dengue, por isso as mesmas foram notificadas como tal, o que pode ter dimensionado de forma mais branda o impacto da mesma sobre os casos posteriores de microcefalia (NUNES, CARLINE e MARINOWICK, 2016).

Dito isso, o presente estudo comprova a existência e o impacto de variáveis socioeconômicas na taxa de prevalência da microcefalia dos municípios brasileiros, e dimensiona o impacto da Zika sobre os casos de microcefalia em território nacional, possibilitando que medidas de combate à doença sejam tomadas considerando uma perspectiva local que une um conjunto de fatores sociais, econômicos e habitacionais.

REFERÊNCIAS

Almeida, E. (2012), *Econometria Espacial Aplicada*, 1a ed., Alínea, Campinas

ANSELIN, L.; BERA, A. Spatial dependence in linear regression models with an introduction to spatial econometrics. In: ULLAH A.; GILES, D. E. (Ed.). *Handbook of Applied Economic Statistics*. New York: Marcel Dekker, 1998. p. 237-289.

ARAÚJO, T -V; RODRIGES, L.; XIMENES, R.; et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **Lancet**. v.16, n.12, p.1356-1363, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**: v.47, n.28, Brasília: Ministério da Saúde, 2016. ISSN 2358-9450 Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/15/2016-boletim-epi-n28-dengue-chik-zika-se23.pdf>>.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**: v.48, n.6, Brasília: Ministério da Saúde, 2016. ISSN 2358-9450 Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017_003.pdf>.

_____. Ministério da Saúde. Rede Cegonha. 2011c. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/PORTAL/SAUDE/GESTOR/AREA.CFM?ID_AREA=1816.

ETIENNE, C.; SANTOS, T.; ESPINAL, M.; Zika Virus Disease in the Americas: A Storm in the Making. **American Journal Tropical Medicine. Hygiene**. 2017 Jul; v. 97 n.1 p.16–18. Jul.2017.

GARCIA, L -P. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: Emergência, evolução e enfrentamento**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2018. (Texto para Discussão, No. 2368).

LINS, T.; CANDEIAIS A. –L. Estudo da influência de variáveis socioeconômicas em casos confirmados de Zika em Recife, Pernambuco. **Revista Brasileira de Meio Ambiente**. v. 4, n.1, p. 85-96, 2018.

MARINHO, F.; ARAÚJO, V.; PORTO, D.; *et al.* Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**. v.25, n.4, p. 701-712, 2016.

NUNES, M.; CARLINE, C.; MARINOWIC, D.; *et al.* Microcephaly and Zika virus: A clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro: v. 92, n.3, p. 230-240, 2016.

OLIVEIRA, C –S.; VASCONCELOS, P. Microcephaly and Zika vírus. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro: v. 92, n.2, p.103-105, 2016.

SANTOS, A.; NETO, Raul. Condicionantes para a prevalência da síndrome congênita do Zika Vírus: uma análise do caso brasileiro. Recife, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) 2020. (Texto para discussão, N.3 – Ano 1).

SOUZA, W.; ALBUQUERQUE, M. –F.; VAZQUEZ, E.; *et al.* Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. **BMC Public Health**. v.18 n.1, p.130, 2018.

VARGAS, A.; SAAD, E.; DIMECH, G.; *et al.* Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiol. Serv. Saude**. v. 25 n. 4. p. 691-700, 2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations, Feb 1 2016**; 2016, Geneve. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International health regulations**. Geneva: WHO, 3rd ed., 2016. 74 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246107/1/9789241580496-eng.pdf>>.

WOODRIDGE, J. M. Introdução à econometria: uma abordagem moderna. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2006. 684 p