



•NOVA•
UCSAL

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E DA SAÚDE
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Infecção por arbovírus e suas manifestações neurológicas

BEATRIZ DE CASTRO PEDREIRA

Orientadora: Profa. M.Sc. Sara Nunes Vaz

SALVADOR

2019

BEATRIZ DE CASTRO PEDREIRA

Infecção por arbovírus e suas manifestações neurológicas

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Centro de Ciências Naturais e da Saúde da Universidade Católica do Salvador como requisito necessário para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. M.Sc. Sara Nunes Vaz

SALVADOR

2019



•NOVA•
UCSAL

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Biologia e Conservação de Ecossistemas Terrestres e Aquáticos
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dez dias do mês de junho de dois mil e dezenove realizou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão do Curso – TCC intitulado “**Infecção por arbovírus e suas manifestações neurológicas**”, apresentado pela aluna **Beatriz de Castro Pedreira**. A apresentação iniciou-se às 11:00 horas, seguida da arguição pela banca examinadora, constituída pelos seguintes profissionais: **Prof. M.Sc. Edvana dos Santos Ferreira** e **Prof.^a Dra. Luciane Amorim Santos**. A banca examinadora, tendo terminado a apresentação do conteúdo do TCC, passou à arguição da candidata. Encerrados os trabalhos de arguição, os examinadores reuniram-se para avaliação e deram o parecer final sobre a apresentação e defesa oral do candidato, tendo sido atribuído a este a condição de (X) Aprovado () Reprovado. Proclamado o resultado pelo presidente da banca examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, eu, Paulo Tadeu Silva Costa lavrei a presente ata que assino juntamente com os demais membros da banca examinadora.

Salvador, 10 de junho de 2019.

Prof. M. Sc. Paulo Tadeu Silva Costa
Coordenador do TCC

Prof.^a M. Sc. Sara Nunes Vaz
Orientadora do Trabalho

Prof. M.Sc. Edvana dos Santos Ferreira
Membro da Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Luciane Amorim Santos
Membro da Banca Examinadora

RESUMO

Introdução: Algumas das doenças transmitidas por artrópodes são conhecidas por arboviroses, e vêm ganhando destaque por serem uma grave e constante ameaça nas regiões tropicais. Recentemente o Chikungunya (CHIKV), Dengue (DENV) e Zika (ZIKV) obtiveram grande repercussão por causarem surtos epidêmicos no Brasil, e pelo desenvolvimento de manifestações que afetam diretamente o sistema nervoso. A transmissão ocorre de maneira sustentada em áreas urbanas, através de mosquitos do gênero *Aedes*. A adaptação dos vetores tornou-se favorecida em regiões tropicais, migração populacional, e precariedade das condições sanitárias.

Objetivos: Relatar as manifestações neurológicas relacionadas à infecção por arboviroses como a Chikungunya, Dengue e Zika. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, utilizando artigos originais indexados nas bases de dados eletrônicas SciELO, PubMed, e LILACS, e elaborado seguindo as recomendações do PRISMA. As pesquisas foram realizadas através de consulta do vocabulário de Descritores em Ciências da Saúde (DECS), utilizando descritores na língua portuguesa e inglesa. Os artigos selecionados foram publicados nos últimos quatro anos. **Resultados:** Foram recuperados 345 artigos das bases de dados, e destes, 30 artigos foram selecionados para esta revisão. No total, foram 4.072 pacientes, desde fetos até idosos acometidos pelas 26 manifestações neurológicas relatadas; 90% dos trabalhos abordaram o ZIKV, enquanto 16,66% foram CHIKV, e 3,33% foram DENV. **Considerações Finais:** Este estudo trouxe o Brasil como local mais epidêmico ao ZIKV, seguido por Polinésia Francesa e Martinica, de acordo com o número de trabalhos encontrados. Foi possível analisar de que forma CHIKV, DENV e CHIKV se relacionam com as manifestações neurológicas.

Palavras-chave: Arbovírus; Zika vírus; Dengue; Vírus Chikungunya; Manifestações neurológicas; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Arthropod-borne diseases are known as arboviruses, and are gaining prominence, as they are a serious and constant threat in the tropics. Recently, Chikungunya (CHIKV), Dengue (DENV) and Zika (ZIKV) had great repercussion for causing epidemic outbreaks in Brazil, and for the development of manifestations that directly affect the nervous system. Transmission occurs in a sustained way in urban areas, through mosquitoes of the genus *Aedes*. The adaptation of the vectors became favored in tropical regions, due to population migration, and precariousness of the sanitary conditions. **Objective:** Report the neurological manifestations related to infection by arboviruses such as Chikungunya, Dengue and Zika. **Materials and Methods:** This is a systematic review of the literature, using original articles indexed in the electronic databases SciELO, PubMed, and LILACS, and elaborated following the PRISMA recommendations. The researches were carried out by consulting the vocabulary of Descriptors in Health Sciences (DECS), using descriptors in Portuguese and English. The selected articles have been published in the last four years. **Results and discussion:** 345 articles of databases were recovered, and of these 30 articles were selected for this review. In total, there were 4,072 patients, from fetuses to the elderly affected by the 26 reported neurological manifestations; 90% of the studies approached ZIKV, while 16.66% were CHIKV, and 3.33% were DENV. **Final considerations:** This study brought Brazil as the most epidemic site to the ZIKV, followed by French Polynesia and Martinique, according to the number of works found. It was possible to analyze how CHIKV, DENV and CHIKV relate to the neurological manifestations.

Key words: Arboviruses; Zika Virus; Dengue; Chikungunya Virus; Neurologic Manifestations; Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo dos estudos incluídos na revisão.....	12
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Artigos incluídos na Revisão Sistemática.....	13
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ABNT – Associação Brasileira de Normas e Técnicas
ADEM – Encefalite Aguda Disseminada
AMAN – Neuropatia Axonal Motora Aguda
CHIKV – Chikungunya vírus
DECS – Descritores em Ciências da Saúde
DENV – Dengue vírus
ESPII – Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
LCR – Líquido cefalorraquidiano
LILACS – Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MTA – Mielite Transversa Aguda
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial de Saúde
PDIC – Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica
PRISMA – Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses
PubMed – National Library of Medicine of the United States
SciELO – Scientific Electronic Library Online
SCZ – Síndrome Congênita do Zika
SGB – Síndrome de Guillain-Barré
SH – Síndrome Hemorrágica
SMF – Síndrome de Miller-Fisher
SN – Síndrome neurológica
SNC – Sistema nervoso central
ZIKV – Zika vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
5	REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

Algumas das doenças transmitidas por artrópodes através da hematofagia, principalmente pelos mosquitos, são conhecidas por arboviroses e vêm ganhando destaque em problemas de saúde pública, tornando-se uma grave e constante ameaça nas regiões tropicais (LOPES et al., 2014; COSTA et al., 2017).

Os arbovírus que causam doenças em humanos e outros animais de sangue quente pertencem a cinco famílias distintas: Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae e Rhabdoviridae. Estima-se que mais de 150 espécies de arbovírus estão relacionadas a doenças em seres humanos, destacando-se Chikungunya – CHIKV (Togaviridae), Dengue – DENV e Zika – ZIKV (Flaviviridae), ultimamente tendo maior discussão por causarem doenças emergentes no Brasil e em outros países, nos últimos cinco anos (LOPES et al., 2014; TIMERMAN, 2016).

As arboviroses citadas são transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes*, podendo ocorrer coinfecção, e possuem circulação urbana sustentada, mantendo os seres humanos como hospedeiros primários e potenciais reservatórios (CHAVES FILHO et al., 2016; MALTA et al., 2017). Geralmente, esses vetores possuem dois tipos de ciclo para a transmissão: enzoótico/selvático e urbano, sendo o primeiro transmitido apenas aos primatas não humanos (macacos), ou humanos que ocasionalmente frequentaram uma zona de mata; e o último, transmitido por espécies antropofílicas, como o mosquito *Aedes*. (BROGUEIRA & MIRANDA, 2017; DONALISIO et al., 2017).

Devido às rápidas mudanças climáticas, desmatamento, migração populacional, ocupação desordenada de áreas urbanas, e precariedade das condições sanitárias, a amplificação e transmissão dessas arboviroses tornam-se altamente favorecidas em regiões tropicais (LOPES et al., 2014), principalmente a formação de criadouros com água parada e limpa, proveniente das chuvas.

A endemia envolvendo a circulação dessas doenças expõe a falta de mecanismos de controle eficazes e ineficácia de ações dos sistemas de saúde e proteção social, como a prevenção e o controle dos vetores, problemas de urbanização, saneamento, uso do solo e desigualdade social, assim como a falta de imunidade das populações diante o surto de novos agentes infecciosos, com ampla distribuição e com possibilidade de causar epidemias extensas, trazendo sérias

consequências nas populações afetadas (CAVALCANTI, 2016; BROGUEIRA & MIRANDA, 2017; BUENO, 2017; DONALISIO et al., 2017).

A circulação concomitante de CHIKV, DENV e ZIKV no Brasil, dificultou o manejo dos pacientes, por se tratarem de doenças transmitidas por um único vetor, com grande potencial de dispersão, adaptação, e virulência com casos de acometimento neurológico, articular e hemorrágico, apresentando quadros clínicos semelhantes e capacidade de causar óbitos, com graves complicações em idosos, grávidas, neonatos e crianças (VERAS et al., 2016; DONALISIO et al., 2017).

Os primeiros indícios de manifestações neurológicas relacionadas às arboviroses surgiram após um grande número de pacientes apresentarem sintomas em comum durante a fase aguda ou crônica da infecção como, por exemplo, a síndrome neurológica (SN) manifestando-se como mielite, meningite e/ou encefalite, com mudanças de comportamento, paralisia, paresia, convulsões e problemas de coordenação motora; o aumento de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e pacientes com lesões axonais e doenças desmielinizantes. (LOPES et al., 2014; LUZ et al., 2015; BROGUEIRA & MIRANDA, 2017; DONALISIO et al., 2017; MALTA et al., 2017; SILVA et al., 2017).

A suspeita da infecção pré-natal ocorreu após o crescente número de crianças nascidas com microcefalia e/ou malformações fetais como a Síndrome Congênita do Zika (SCZ), provocando alterações morfológicas corporais e craniais, associando-se a danos mentais, visuais e auditivos graves, havendo casos de óbito, tendo comprovação por exames de imagem intrauterina e pós-parto (ultrassonografia e ressonância magnética) e amostras biológicas para identificação da presença viral (LUZ et al., 2015; CANOSSA et al., 2017; RIBEIRO et al., 2017).

Dessa forma, com o quadro crescente da propagação e os casos de malformações e encefalites, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (BUENO, 2017).

Pelo crescente número de casos das arboviroses citadas, que causam manifestações incomuns e sequelas graves principalmente em pacientes de risco (idosos, grávidas, neonatos e crianças), tornou-se necessária a investigação da prevalência e as principais manifestações. Este trabalho tem como objetivo relatar

as manifestações neurológicas relacionadas à infecção por arboviroses como as causadas pelo CHIKV, DENV e ZIKV.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada através da busca de artigos originais indexados na base de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine of the United States (PubMed), e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Este trabalho foi elaborado seguindo as recomendações do PRISMA (Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses) (MOHER et al., 2009).

A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada através de consulta do vocabulário de Descritores em Ciências da Saúde (DECS), utilizando como descritores, na língua portuguesa: “Arbovírus”, “Zika vírus”, “Dengue”, “Vírus Chikungunya”, “Manifestações neurológicas”, e “Epidemiologia”; na língua inglesa: “Arboviruses”, “Zika Virus”, “Dengue”, “Chikungunya Virus”, “Neurologic Manifestations”, e “Epidemiology”.

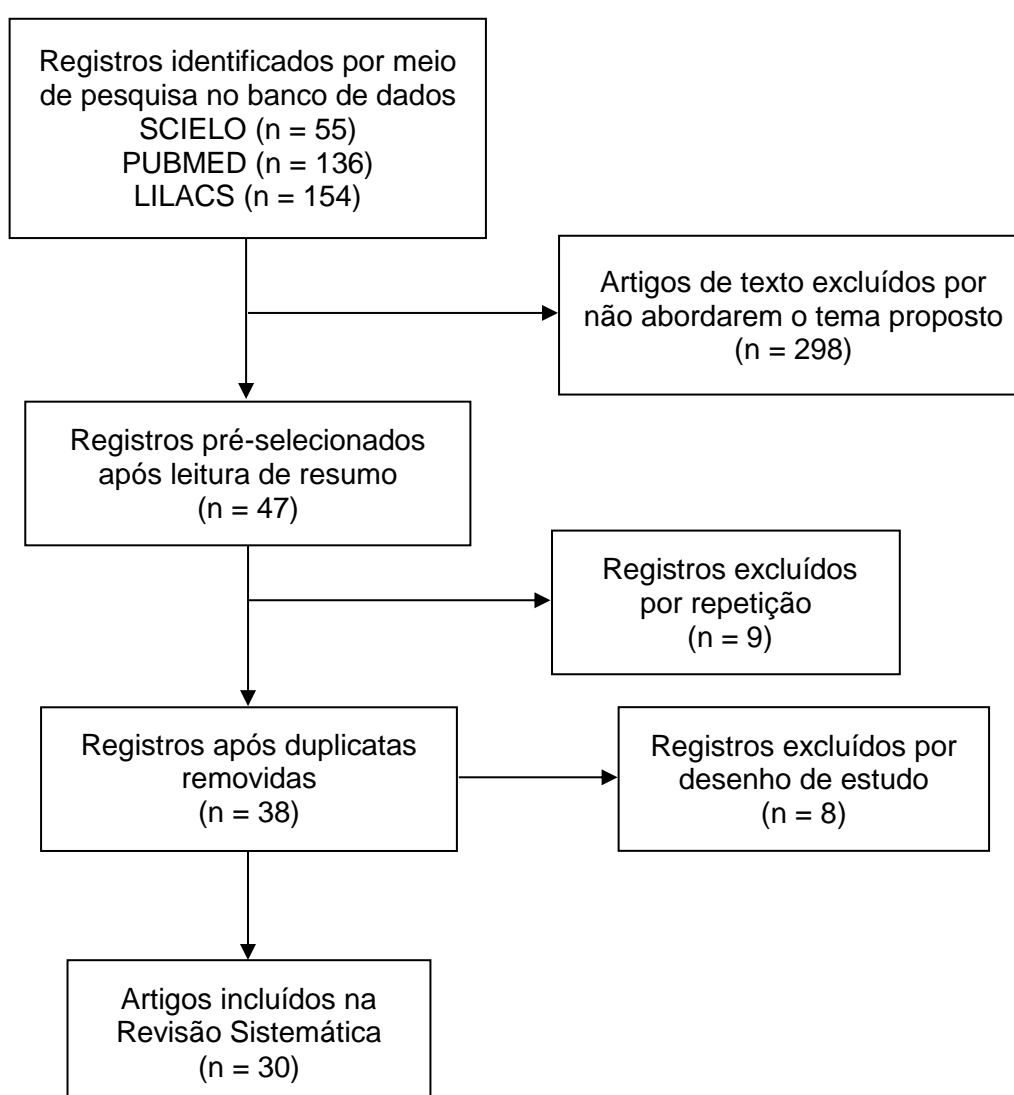
Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos publicados na língua portuguesa e inglesa; artigos originais e estudos de caso; artigos publicados nos últimos quatro anos, entre 1º de janeiro de 2015 a 31 de março de 2019. Foram utilizados como critérios de exclusão os trabalhos que não abordavam o tema proposto; os trabalhos de revisão de literatura, editoriais e artigos de comentário; e trabalhos duplicados.

A seleção dos artigos para a pesquisa foi realizada em duas etapas. Na primeira, os artigos foram pré-selecionados aplicando-se os critérios de inclusão, observando-se o título e resumo. Na segunda etapa, os artigos selecionados tiveram seus resumos lidos, e aplicados os critérios de exclusão para a seleção. A redação final do trabalho foi elaborada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT), 2018.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados 345 artigos, dos quais 55 foram do SciELO; 136 foram do PubMed; e 154 foram do LILACS. Destes, foram excluídos 315 artigos que não abordavam o tema proposto, artigos de revisão, editoriais, e artigos com duplicação. Ao final, foram selecionados 30 artigos para esta revisão, conforme a Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo dos estudos incluídos na revisão.



A Tabela 1 apresenta o autor e ano de publicação, o desenho de estudo, o vírus estudado, o local de estudo, tipos e número de pacientes e as manifestações neurológicas relacionadas.

Tabela 1. Artigos incluídos na Revisão Sistemática

n	AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	VÍRUS	LOCAL DO ESTUDO	PACIENTES	NÚMERO	MANIFESTAÇÕES
1	ARAÚJO, et al. (2016)	Estudo preliminar de caso-controle	ZIKV	Brasil	Neonatos	13	Microcefalia, SCZ, morte fetal
2	CAO-LORMEAU, et al. (2016)	Estudo preliminar de caso-controle	ZIKV	Polinésia Francesa	Adultos	42	SGB, AMAN, paralisia facial
3	CARTEAUX, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	França	Idoso	1	Meningoencefalite
4	CASTRO, et al. (2017)	Estudo retrospectivo	ZIKV	Brasil	Fetos	8	Microcefalia, SCZ
5	CAUCHEMEZ, et al. (2016)	Estudo retrospectivo	ZIKV	Polinésia Francesa	Fetos	8	Microcefalia
6	FRANÇA, et al. (2016)	Estudo descritivo	ZIKV	Brasil	Neonatos	76	Microcefalia
7	GÉRARDIN, et al. (2015)	Coorte retrospectiva	CHIKV	Ilha da Reunião	Neonatos, crianças, adultos e idosos	57	Encefalite, ADEM, paralisia cerebral, SGB, epilepsia
8	LEAL, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Brasil	Neonato	1	Microcefalia, SCZ
9	LEITE, et al. (2018)	Estudo transversal descritivo	ZIKV	Brasil	Crianças	45	Microcefalia, SCZ
10	LIMA, et al. (2017)	Relato de caso	ZIKV	Brasil	Adulto	1	Mielite Transversa

11	LINDEN, et al. (2016)	Relato de caso retrospectivo	ZIKV	Brasil	Neonatos/crianças	13	Microcefalia, SCZ, epilepsia
12	MALTA, et al. (2017)	Estudo descritivo	CHIKV, DENV, ZIKV	Brasil	Adultos	57	SGB, mielite, meningoencefalite, ADEM, mielopatia cervical, polineuropatia, neurite óptica
13	MARTINES, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Brasil	Fetos e neonatos	4	Microcefalia, morte fetal
14	MEANEY-DELMAN, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Estados Unidos	Fetos e neonatos	3	Microcefalia, SCZ, morte fetal
15	MÉCHARLES, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Guadalupe	Adolescente	1	Mielite, hemiparesia
16	MELO, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Brasil	Fetos	2	Microcefalia, SCZ
17	MLAKAR, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Brasil	Feto	1	Microcefalia
18	NÓBREGA, et al. (2018)	Estudo descritivo	ZIKV	Brasil	Crianças, adultos e idosos	18	SGB
19	PEREIRA, et al. (2017)	Relato de caso	CHIKV	Brasil	Adulto e idoso	2	Encefalite, PDIC, vasculite cerebral
20	RABELLO, et al. (2016)	Estudo retrospectivo observacional	-	Brasil	Crianças, adultos e idosos	13	SGB, MTA, PDIC, SMF
21	RODÓ, et al. (2018)	Relato de caso	ZIKV	Espanha	Neonato	1	Microcefalia

22	ROZÉ, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Martinica	Adulto e idoso	2	Encefalite, paralisia facial, epilepsia
23	SCHAUB, et al. (2017)	Coorte	ZIKV	Martinica	Fetos	14	Microcefalia, SCZ, morte fetal
24	SCHULER-FACCINI, et al. (2016)	Relato de caso retrospectivo	ZIKV	Brasil	Crianças	35	Microcefalia, SCZ
25	SILVA, et al. (2016)	Estudo descritivo	ZIKV	Brasil	Crianças	48	Microcefalia, SCZ, epilepsia
26	SILVA, et al. (2017)	Coorte	ZIKV	Brasil	Adultos	40	SGB, encefalite, mielite transversa, PDIC, AMAN
27	SOUZA, et al. (2016)	Estudo descritivo	ZIKV	Brasil	Neonatos	29	Microcefalia, SCZ, morte fetal
28	VEGA, et al. (2019)	Estudo longitudinal	CHIKV, ZIKV	Brasil	Adultos	3.531	Paralisia facial, hipoestesia
29	VENTURA, et al. (2016)	Relato de caso	ZIKV	Brasil	Crianças	3	Microcefalia
30	ZAMBRANO, et al. (2016)	Relato de caso	CHIKV, ZIKV	Equador	Adultos	3	SGB, paralisia facial, parestesia, quadriparesia

* (-) Indica que os autores não relataram o vírus.

Foi identificada uma somatória de 4.072 pacientes incluídos, variando de um a 3.531 indivíduos por estudo, abrangendo pacientes desde a idade fetal até idosos.

Os desenhos de estudo envolveram 15 relatos de caso (50%) os quais descreveram as manifestações neurológicas em 73 pacientes (1,79%) (CARTEAUX et al., 2016; LEAL et al., 2016; LIMA et al., 2017; LINDEN et al., 2016; MARTINES et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; MÉCHARLES et al., 2016; MELO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; PEREIRA et al., 2017; RODÓ et al., 2018; ROZÉ et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; VENTURA et al., 2016; ZAMBRANO et al., 2016); seis estudos descritivos (20%) que descreveram em 273 pacientes (6,7%) (FRANÇA et al., 2016; LEITE et al., 2018; MALTA et al., 2017; NÓBREGA et al., 2018; SILVA et al., 2016; SOUZA et al., 2016); seis estudos retrospectivos (20%) que descreveram em 134 pacientes (3,29%) (CASTRO et al., 2017; CAUCHEMEZ et al., 2016; GÉRARDIN et al., 2015; LINDEN et al., 2016; RABELLO et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016); três estudos de coorte (10%) que descreveram em 111 pacientes (2,72%) (GÉRARDIN et al., 2015; SCHAUB et al., 2017; SILVA et al., 2017); dois estudos de caso controle (6,66%) que descreveram em 55 pacientes (1,35%) (ARAÚJO et al., 2016; CAO-LORMEAU et al., 2016); um estudo observacional (3,33%) que descreveu em 13 pacientes (0,31%) (RABELLO et al., 2016); e um estudo longitudinal (3,33%) que descreveu em 3.531 pacientes (86,71%) (VEGA et al., 2019).

No total dos trabalhos encontrados, sobre as arboviroses relatadas nesta revisão, o índice de infecção por ZIKV se mostrou maior, a qual envolveu 27 casos (90%) (ARAÚJO et al., 2016; CAO-LORMEAU et al., 2016; CARTEAUX et al., 2016; CASTRO et al., 2017; CAUCHEMEZ et al., 2016; FRANÇA et al., 2016; LEAL et al., 2016; LEITE et al., 2018; LIMA et al., 2017; LINDEN et al., 2016; MALTA et al., 2017; MARTINES et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; MÉCHARLES et al., 2016; MELO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; NÓBREGA et al., 2018; RODÓ et al., 2018; ROZÉ et al., 2016; SCHAUB et al., 2017; SCHULER-FACCINI et al., 2016; SILVA et al., 2016; SILVA et al., 2017; SOUZA et al., 2016; VEGA et al., 2019; VENTURA et al., 2016; ZAMBRANO et al., 2016), enquanto que CHIKV envolveu cinco casos (16,66%) (GÉRARDIN et al., 2015; MALTA et al., 2017; PEREIRA et al., 2017; VEGA et al., 2019; ZAMBRANO et al., 2016), e DENV envolveu apenas um caso (3,33%) (MALTA et al., 2017).

O local de estudo teve a maior frequência no Brasil, com 20 trabalhos realizados (66,66%) (ARAÚJO et al., 2016; CASTRO et al., 2017; FRANÇA et al., 2016; LEAL et al., 2016; LEITE et al., 2018; LIMA et al., 2017; LINDEN et al., 2016; MALTA et al., 2017; MARTINES et al., 2016; MELO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; NÓBREGA et al., 2018; PEREIRA et al., 2017; RABELLO et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; SILVA et al., 2016; SILVA et al., 2017; SOUZA et al., 2016; VEGA et al., 2019; VENTURA et al., 2016), confirmando que logo após o período de isolamento e surto da infecção por ZIKV que ocorreu na Polinésia Francesa, com dois trabalhos realizados (6,66%) (CAO-LORMEAU et al., 2016; CAUCHEMEZ et al., 2016), entre outubro de 2013 e abril de 2014, estimando-se cerca de 30 mil casos, de acordo com Brogueira e Miranda (2017), ocorreu um surto na Região Nordeste do Brasil após a sua introdução em março de 2015, de acordo com Malta e colaboradores (2017).

Assim como, ainda no Brasil, se iniciou um surto de CHIKV na Bahia em outubro de 2014 de acordo com Freitas (2016), e o pior surto de DENV com 1.649.008 casos prováveis registrados, e cerca de 900 mortes no período cocirculante de ZIKV e CHIKV em 2015, de acordo com o estudo de Sáfadi em 2016, apesar de o DENV ter sido reemergente na década de 1980 segundo Malta e colaboradores (2017).

Nesta revisão, ao total foram identificadas 26 manifestações neurológicas relacionadas à infecção por DENV, CHIKV e ZIKV, reforçando o que Timerman (2016) relatou em seu estudo sobre as diferentes manifestações dessas doenças, desde reações assintomáticas, sintomas de gripe, erupções cutâneas, artralgia, SN e Síndrome Hemorrágica (SH). Segundo Lopes e colaboradores (2014), a síndrome neurológica ocorre principalmente pela característica neurotrópica dos vírus da família Flaviviridae (ZIKV e DENV), enquanto Nunes (2016) relata que apesar do CHIKV não ser neurotrópico, ele pode induzir manifestações atípicas graves como a SN.

De acordo com o que Freitas (2016) relatou em seu estudo, a viremia e resposta imunológica do CHIKV são muito rápidas. O vírus é introduzido pela pele, migra para os linfonodos e entra circulação sanguínea, se difundindo para todos os tecidos inclusive sistema nervoso central (SNC), fígado e articulações. As manifestações mais comuns da infecção por CHIKV envolvem poliartralgia (dedos, punhos, tornozelos, cotovelos e joelhos) geralmente apresentam edema sem

vermelhidão, febre alta por três a dez dias ($> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$), exantema macular/maculopapular (3^o a 5^o dia), prurido, lesões cutâneas bolhosas (em crianças) e exantema petequeial. Também apresentam manifestações atípicas oculares e miocárdicas.

Em relação à SN, pode haver encefalopatia, encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisia facial e SGB; em relação ao acometimento neonatal, pode apresentar microcefalia e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, o que corrobora com os trabalhos encontrados relacionando a infecção de CHIKV com as manifestações neurológicas como SGB, paralisia facial, encefalite, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC), Encefalite Aguda Disseminada (ADEM), mielite, meningoencefalite, vasculite cerebral, paralisia cerebral, mielopatia cervical, neurite óptica, parestesia, quadriparesia e desenvolvimento neuropsicomotor fraco (GÉRARDIN et al., 2015; MALTA et al., 2017; PEREIRA et al., 2017; VEGA et al., 2019; ZAMBRANO et al., 2016).

Segundo Lopes e colaboradores (2014) em seu estudo, O DENV vírus é inoculado através da picada do mosquito, e após sua replicação inicial, migra para os linfonodos, entra na circulação sanguínea, e são disseminados para órgãos como fígado, baço, nódulos linfáticos, medula óssea, podendo atingir o pulmão, coração e trato gastrointestinal. A fase febril aguda ocorre geralmente por três a cinco dias, incluindo manifestações como febre, dor retro-orbital, dor de cabeça intensa, mialgia, artralgia e manifestações hemorrágicas menores, como petéquias, sangramento nasal e gengival, ocorrendo forma mais graves de dengue hemorrágica com comprometimento de órgãos.

Acrescentando o estudo de Puccioni-Sohler e colaboradores (2017), no qual relata que a associação entre infecção por DENV e manifestações neurológicas é um evento raro e foi descrita pela primeira vez em 1976, manifestando-se geralmente como casos de meningite, mielite, encefalite, SGB, síndrome de Miller-Fisher (SMF), ADEM, neuromielite óptica, neurite óptica e miosite. Esses relatos confirmam as manifestações neurológicas relatadas no trabalho encontrado nessa revisão, relacionado à infecção por DENV envolvendo a SGB, ADEM, mielite, meningoencefalite, mielopatia cervical, polineuropatia, e neurite óptica (MALTA et al., 2017).

Em seu estudo, Brogueira e Miranda (2017) relataram que a infecção pelo ZIKV é considerada doença exantemática benigna com sintomas leves,

apresentando febre baixa (< 38,5°C) acompanhada de erupção cutânea maculopapular e pruriginosa com progressão centrífuga (durante 4 a 5 dias), fadiga durante uma semana e artralgia em pequenas articulações com ou sem edema. Para completar, o estudo de Donalisio e colaboradores (2016) trouxe notificações das manifestações graves do ZIKV, envolvendo quadros neurológicos com encefalites fatais em adultos, mielites, paralisia periférica, SGB, óbitos fetais, microcefalia e outras malformações fetais como a SCZ.

Todas essas manifestações neurológicas foram notificadas após a emergência do ZIKV na Polinésia Francesa e no Brasil, e permitem confirmar o que foi encontrado na literatura para esta revisão, como casos relatados de microcefalia, SCZ, SGB, morte fetal, paralisia facial, encefalite, PDIC, epilepsia, Neuropatia Axonal Motora Aguda (AMAN), ADEM, meningoencefalite, mielite transversa, hemiparesia, quadriparesia, parestesia e hipoestesia (ARAÚJO et al., 2016; CAOLORMEAU et al., 2016; CARTEAUX et al., 2016; CASTRO et al., 2017; CAUCHEMEZ et al., 2016; FRANÇA et al., 2016; LEAL et al., 2016; LEITE et al., 2018; LIMA et al., 2017; LINDEN et al., 2016; MALTA et al., 2017; MARTINES et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; MÉCHARLES et al., 2016; MELO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; NÓBREGA et al., 2018; RODÓ et al., 2018; ROZÉ et al., 2016; SCHAUB et al., 2017; SCHULER-FACCINI et al., 2016; SILVA et al., 2016; SILVA et al., 2017; SOUZA et al., 2016; VEGA et al., 2019; VENTURA et al., 2016; ZAMBRANO et al., 2016).

Com abordagem em 56,66% dos artigos encontrados, a microcefalia se fez presente nos casos de infecção exclusivamente pelo ZIKV (ARAÚJO et al., 2016; CASTRO et al., 2017; CAUCHEMEZ et al., 2016; FRANÇA et al., 2016; LEAL et al., 2016; LEITE et al., 2018; LINDEN et al., 2016; MARTINES et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; MELO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; RODÓ et al., 2018; SCHAUB et al., 2017; SCHULER-FACCINI et al., 2016; SILVA et al., 2016; SOUZA et al., 2016; VENTURA et al., 2016), relacionando-se diretamente à condição de SCZ com 36,66% (ARAÚJO et al., 2016; CASTRO et al., 2017; LEAL et al., 2016; LEITE et al., 2018; LINDEN et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; MELO et al., 2016; ; SCHAUB et al., 2017; SCHULER-FACCINI et al., 2016; SILVA et al., 2016; SOUZA et al., 2016), e à morte fetal com 16,66% (ARAÚJO et al., 2016; MARTINES et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; SCHAUB et al., 2017; SOUZA et al., 2016).

Luz e colaboradores (2015) afirmam em seu estudo que com o aumento inesperado de bebês nascidos com microcefalia no final de 2015, inicialmente em Pernambuco, levantou-se a hipótese da correlação com o surto de ZIKV que ocorreu no mesmo ano. Essa notificação pode ser confirmada com base no que Canossa e colaboradores (2017) trazem em seu estudo, onde o Ministério da Saúde (MS) confirmou que as gestantes atingidas por esse vírus tem a possibilidade de gerar crianças com microcefalia (malformação irreversível do cérebro) que pode vir associada a danos mentais, visuais e auditivos, reforçando o acometimento neurológico do ZIKV em fetos e neonatos.

A infecção intrauterina pode ocorrer durante toda a gestação, tornando-se mais grave quando há contato com o vírus no primeiro trimestre, quando a divisão celular no embrião é intensa, favorecendo a amplificação e sequenciamento viral no tecido embrionário. Canossa e colaboradores (2017) afirmam que a microcefalia é caracterizada principalmente pelo perímetro cefálico igual ou inferior a 31,9 cm para meninos, e 31,5 cm para meninas.

A SCZ traz a microcefalia como uma de suas manifestações citadas anteriormente, assim como a microcefalia grave, com desproporção craniofacial, protuberância óssea occipital acentuada, calcificações difusas, pouco desenvolvimento cerebral, fontanelas fechadas, excesso e dobras de pele no escalpo, hérnias umbilicais, hipertonia global grave com hiper-reflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade e choro excessivo, crises epiléticas refratárias, distúrbios na deglutição com disfagia, respostas auditivas e visuais comprometidas, artrogripose (contratura) e pés tortos congênitos, atrofia macular, nistagmo horizontal, alteração na retina e no nervo óptico; todas as manifestações resultantes da infecção congênita por ZIKV durante a gestação ou transmissão vertical durante o parto.

Costa e colaboradores (2017) referem-se à infecção congênita pelo vírus zika como uma síndrome, a SCZ, o que pode ser comprovado a partir de achados clínicos, anatômicos e de imagem do SNC, caracterizados como um padrão de 'defeitos congênitos', que ocorrem exclusivamente em fetos e crianças infectadas por esse vírus antes do nascimento. Devido à infecção durante a gravidez causar tais manifestações em fetos, é possível verificar o risco de morte fetal, como foi relatado nesta revisão.

A SGB está presente em 23,33% dos trabalhos desta revisão (CAO-LORMEAU et al., 2016; GÉRARDIN et al., 2015; MALTA et al., 2017; NÓBREGA et

al., 2018; RABELLO et al., 2016; SILVA et al., 2017; ZAMBRANO et al., 2016) e pode estar relacionada tanto à infecção por DENV (14,28%), CHIKV (42,85%) e ZIKV (57,14%). Segundo Malta e colaboradores (2017) é a manifestação neurológica mais frequentemente associada a essas arboviroses, sendo uma condição neurológica precedente de infecção, considerada a maior causa de paralisia flácida aguda ou subaguda, no mundo.

Nóbrega e colaboradores (2018) acrescentam que a SGB é uma polirradiculoneuropatia inflamatória monofásica de caráter autoimune, caracterizada por rápida evolução ascendente de fraqueza de membros, quase sempre simétrica, hipo ou arreflexia e dissociação celuloproteica no líquido cefalorraquidiano (LCR). A doença pode se tornar severa em até quatro semanas, desenvolvendo insuficiência respiratória, ocorrendo sequelas graves e causando óbitos na ausência acompanhamento.

O índice de morte por SGB foi baixa em relação ao número de pacientes: Malta e colaboradores (2017) relataram três mortes entre 57 pacientes (5,26%); Silva e colaboradores (2017) relataram duas mortes entre 40 pacientes (5%); Nóbrega e colaboradores (2018) relataram uma morte entre 18 pacientes (5,55%), enquanto que os outros autores desta revisão não obtiveram mortes por conta da SGB. Geralmente, a proporção compatível com a letalidade esperada é entre 5% e 25% dos pacientes, justamente por conta do acompanhamento médico adequado.

A encefalite foi a 5ª manifestação mais frequente, relatada em 13,33% dos trabalhos desta revisão (GÉRARDIN et al., 2015; PEREIRA et al., 2017; ROZÉ et al., 2016; SILVA et al., 2017), onde Rozé e colaboradores (2016) notificaram dois pacientes em Martinica, acometidos por encefalite devido à infecção por ZIKV, desenvolvendo sintomas como febre, desorientação convulsões, confusão mental aguda, distúrbio da fala e paralisia facial; enquanto que Pereira e colaboradores (2017) notificaram dois pacientes no Brasil, acometidos por encefalite devido à infecção por CHIKV, desenvolvendo desatenção e desorientação, febre, confusão mental e sonolência.

O estudo retrospectivo observacional de Rabello e colaboradores (2016), incluído nesta revisão, trouxe o relato de 13 pacientes no Brasil, que desenvolveram SGB, MTA, PDIC e SMF, manifestações neurológicas em comum à infecção por DENV, CHIKV e ZIKV, porém não houve o relato de qual arbovirose provocou tais manifestações.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As arboviroses são um problema de saúde pública e revelam a grande necessidade da mobilização de recursos de pesquisa no âmbito técnico-biológico, envolvendo os grupos, agências e instâncias responsáveis por pesquisas científicas, além da atuação de órgãos como o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios, para que haja aplicação contínua e atualização das medidas de controle existentes.

Também é necessário o engajamento da sociedade na busca pelos direitos à saúde, no compromisso de auxiliar a combater e erradicar os vetores por meio de mobilização social, ou seja, a participação do cidadão junto à sua comunidade, através do controle mecânico para extinção dos depósitos com água parada, impedindo que os mosquitos tenham acesso e se reproduzam.

Este estudo trouxe o Brasil como local mais epidêmico ao ZIKV, seguido por Polinésia Francesa e Martinica, de acordo com o número de trabalhos encontrados. Foi possível analisar de que forma CHIKV, DENV e ZIKV se relacionam com as manifestações neurológicas, sendo algumas delas exclusivamente características à determinada arbovirose, até o momento relatado na literatura.

5 REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Thalia Velho Barreto de et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 16, n. 12, p.1356-1363, dez. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27641777>>. Acesso em: 05 maio 2019.

BROGUEIRA, Pedro; MIRANDA, Ana Cláudia. Vírus Zika: Emergência de um Velho Conhecido. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 24, n. 2, p.146-153, jun. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/mint/v24n2/v24n2a17.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

BUENO, Flávia Thedim Costa. Vigilância e resposta em saúde no plano regional: um estudo preliminar do caso da febre do Zika vírus. **Ciência & Saúde Coletiva**, [Rio de Janeiro], v. 22, n. 7, p.2305-2314, jul. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v22n7/1413-8123-csc-22-07-2305.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

CANOSSA, Gabriela Caroline Coelho; STELUTE, Leticia Bugança; CELLA, Daltro. ZIKA VÍRUS: análise, discussões e impactos no Brasil. **Revista Interface Tecnológica**, São Paulo, v. 14, n. 1, p.311-331, 29 jul. 2017. Disponível em: <<https://revista.fatectq.edu.br/index.php/interfacetecnologica/article/view/138/150>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

CAO-LORMEAU, Van-Mai et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, [Londres], v. 387, n. 10027, p.1531-1539, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948433>>. Acesso em: 06 maio 2019.

CARTEAUX, Guillaume et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 374, n. 16, p.1595-1596, 21 abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958738>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

CASTRO, José Daniel Vieira de et al. Presumed Zika virus-related congenital brain malformations: the spectrum of CT and MRI findings in fetuses and newborns. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 75, n. 10, p.703-710, out. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v75n10/0004-282X-anp-75-10-0703.pdf>>. Acesso em: 08 maio 2019.

CAUCHEMEZ, Simon et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10033, p.2125-2132, maio 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993883>>. Acesso em: 08 maio 2019.

CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes. Mecanismos de controle do Aedes. **II Painel Latino-americano Arboviroses de Importância Para Saúde Humana**, São Paulo, p.33-35, 2016. © Johnson & Johnson do Brasil Indústria de Comércio de

Produtos para Saúde. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/309698648_II_Painel_Latino-Americano_Arboviroses_de_Importancia_para_Saude_Humana>. Acesso em: 07 abr. 2019.

CHAVES FILHO, Jose Idarlan Gomes et al. Revisão da literatura: a relação entre Zika Vírus e Síndrome de Guillain-Barré. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, Cáceres, v. 5, p.22-29, 2016. Disponível em:

<<https://periodicos.unemat.br/index.php/revistamedicina/article/download/1365/1402>>. Acesso em: 29 mar. 2019.

COSTA, Juliana Martins Barbosa da Silva et al. Painel estadual de monitoramento da infecção pelo vírus zika e suas complicações: caracterização e uso pela Vigilância em Saúde. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 3, p.316-328, set. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/sdeb/v41nspe3/0103-1104-sdeb-41-spe3-0316.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. 2018. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: <<http://decs.bvsalud.org>>. Acesso em 24 de abr. 2019.

DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas; VON ZUBEN, Andrea Paula Bruno. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 30, p.1-6, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006889.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2019.

DUARTE, Elisete; GARCIA, Leila Posenato. Pesquisa e desenvolvimento para o enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika e suas complicações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 2, p.231-232, jun. 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n2/2237-9622-ress-25-02-00231.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

FRANÇA, Giovanni V. A. et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, n. 10047, p.891-897, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27372398>>. Acesso em: 05 maio 2019.

FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya: aspectos clínicos e epidemiológicos e perspectivas. **II Painel Latino-americano Arboviroses de Importância Para Saúde Humana**, São Paulo, p.12-15, 2016. © Johnson & Johnson do Brasil Indústria de Comércio de Produtos para Saúde. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/309698648_II_Painel_Latino-Americano_Arboviroses_de_Importancia_para_Saude_Humana>. Acesso em: 07 abr. 2019.

GÉRARDIN, Patrick et al. Chikungunya virus-associated encephalitis. **Neurology**, [s.l.], v. 86, n. 1, p.94-102, 25 nov. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609145>>. Acesso em: 17 maio 2019.

LEAL, Mariana de Carvalho et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [São Paulo], p.1-3, jun. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444419>>. Acesso em: 05 maio 2019.

LEITE, Rebeka Ferreira Pequeno et al. Triagem auditiva de crianças com síndrome congênita pelo vírus Zika atendidas em Fortaleza, Ceará, 2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 4, p.1-10, nov. 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v27n4/2237-9622-ress-27-04-e2017553.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

LIMA, D. S. N. et al. MIELITE TRANSVERSA POR ZIKA VÍRUS EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [São Paulo], v. 57, n. 1, p.173-174, 2017. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0482500417304588?token=AC5F6FE901F0E221FC4B11B6E486E91A1704FE4CF5FC3AB30168FD89321512D3BC6105B53B7D533E8E185A6A5BA45DA6>>. Acesso em: 07 abr. 2019.

LINDEN, Vanessa van Der 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**, [s.l.], v. 65, n. 47, p.1343-1348, 2 dez. 2016. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/310743575_Description_of_13_Infants_Born_During_October_2015-January_2016_With_Congenital_Zika_Virus_Infection_Without_Microcephaly_at_Birth_-_Brazil>. Acesso em: 08 maio 2019.

LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, [Ananindeua], v. 5, n. 3, p.55-64, set. 2014. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v5n3/v5n3a07.pdf>>. Acesso em: 11 maio 2019.

LUZ, Kleber Giovanni; SANTOS, Glauco Igor Viana dos; VIEIRA, Renata de Magalhães. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 4, p.785-788, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n4/2237-9622-ress-24-04-00785.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 26, n. 1, p.09-18, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n1/2237-9622-ress-26-01-00009.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

MARTINES, Roosecelis Brasil 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**, [s.l.], v. 65, n. 06, p.159-160, 19 fev. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890059?dopt=Abstract>>. Acesso em: 14 maio 2019.

MEANEY-DELMAN, Dana et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers — August 2015–February 2016. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 65, n. 08, p.211-214, 4 mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938703?dopt=Abstract>>. Acesso em: 14 maio 2019.

MÉCHARLES, Sylvie et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10026, p.1481-1481, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946926>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

MELO, A. S. Oliveira et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 47, n. 1, p.6-7, jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731034>>. Acesso em: 08 maio 2019.

MLAKAR, Jernej et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 374, n. 10, p.951-958, 10 mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862926?dopt=Abstract>>. Acesso em: 14 maio 2019.

MOHER, David et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 7, p.1-6, 2009. Disponível em: <<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>>. Acesso em: 16 maio 2019.

NÓBREGA, Martha Elizabeth Brasil da et al. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 2, p.1-12, jun. 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v27n2/2237-9622-ress-27-02-e2017039.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

NUNES, Estevão Portela. Manejo das arboviroses epidêmicas. **II Painel Latino-americano Arboviroses de Importância Para Saúde Humana**, São Paulo, p.19-23, 2016. © Johnson & Johnson do Brasil Indústria de Comércio de Produtos para Saúde. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/309698648_II_Painel_Latino-Americano_Arboviroses_de_Importancia_para_Saude_Humana>. Acesso em: 07 abr. 2019.

PEREIRA, Licia Pacheco et al. Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: report of 2 cases with neuroimaging findings. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 50, n. 3, p.413-416, jun. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v50n3/0037-8682-rsbmt-50-03-00413.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2019.

PUCCIONI-SOHLER, Marzia et al. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 75, n. 2, p.123-126, fev. 2017. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000200010>. Acesso em: 23 abr. 2019.

RABELLO, Francisco de Assis Pinto Cabral Júnior et al. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores da síndrome de Guillain-Barré em um hospital regional de Minas Gerais. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 26, n. 5, p.110-116, 2016. Disponível em: <<http://www.rmmg.org/exportar-pdf/2008/v26s5a15.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2019.

RIBEIRO, Bruno Niemeyer de Freitas et al. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far?. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 5, p.314-322, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v50n5/pt_0100-3984-rb-50-05-0314.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2019.

RODÓ, C. et al. In utero negativization of Zika virus in a fetus with serious central nervous system abnormalities. **Clinical Microbiology And Infection**, [s.l.], v. 24, n. 5, p.1-3, maio 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030170>>. Acesso em: 05 maio 2019.

ROZÉ, Benoît et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. **Eurosurveillance**, [s.l.], v. 21, n. 16, p.1-4, 21 abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27123558>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

SÁFADI, Marco Aurélio. Atualização sobre a dengue e soluções vacinais para as arboviroses. **II Painel Latino-americano Arboviroses de Importância Para Saúde Humana**, São Paulo, p.16-19, 2016. © Johnson & Johnson do Brasil Indústria de Comércio de Produtos para Saúde. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/309698648_II_Painel_Latino-Americano_Arboviroses_de_Importancia_para_Saude_Humana>. Acesso em: 07 abr. 2019.

SCHAUB, Bruno et al. Ultrasound imaging for identification of cerebral damage in congenital Zika virus syndrome: a case series. **The Lancet Child & Adolescent Health**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.45-55, set. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ultrasound+imaging+for+identification+of+cerebral+damage+in+congenital+Zika+virus+syndrome%3A+a+case+series>>. Acesso em: 05 maio 2019.

SCHULER-FACCINI, Lavinia et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 65, n. 3, p.59-62, 29 jan. 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6503e2_Portuguese.pdf>. Acesso em: 06 maio 2019.

SILVA, Antônio Augusto Moura da et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerging Infectious**

Diseases, [s.l.], v. 22, n. 11, p.1953-1956, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27767931>>. Acesso em: 08 maio 2019.

SILVA, Ivan Rocha Ferreira da et al. Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults. **Jama Neurology**, [s.l.], v. 74, n. 10, p.1190-1198, 1 out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806453>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

SOUZA, Alex Sandro Rolland et al. Altered intrauterine ultrasound, fetal head circumference growth and neonatal outcomes among suspected cases of congenital Zika syndrome in Brazil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 16, n. 1, p.17-25, nov. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v16s1/pt_1519-3829-rbsmi-16-s1-00S7.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2019.

TIMERMAN, Artur. Riscos futuros das arboviroses: notificação e subnotificação. **II Painel Latino-americano Arboviroses de Importância Para Saúde Humana**, São Paulo, p.23-26, 2016. © Johnson & Johnson do Brasil Indústria de Comércio de Produtos para Saúde. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/309698648_II_Painel_Latino-Americano_Arboviroses_de_Importancia_para_Saude_Humana>. Acesso em: 07 abr. 2019.

VEGA, Farley Liliana Romero et al. Emergence of chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 52, n. e-20180347, p.1-9, 14 jan. 2019. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v52/1678-9849-rsbmt-52-e-20180347.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

VENTURA, Camila V et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10015, p.228-228, jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775125?dopt=Abstract>>. Acesso em: 14 maio 2019.

VERAS, Maria Amélia et al. Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 19, n. 2, p.225-228, jun. 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v19n2/1980-5497-rbepid-19-02-00225.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

ZAMBRANO, Hector et al. Zika Virus and Chikungunya Virus Coinfections: A Series of Three Cases from a Single Center in Ecuador. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [s.l.], v. 95, n. 4, p.894-896, 5 out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402518>>. Acesso em: 05 maio 2019.