



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**DIEGO PINHEIRO MATHIAS  
JOSÉ WILSON TOMAZ DE VASCONCELOS  
RAMIRO ROLIM NETO**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS SECUNDÁRIAS À INFECÇÃO PELOS VÍRUS  
ZIKA E CHIKUNGUNYA: REVISÃO INTEGRATIVA**

**CAJAZEIRAS – PB**

**2016**

**DIEGO PINHEIRO MATHIAS**  
**JOSÉ WILSON TOMAZ DE VASCONCELOS**  
**RAMIRO ROLIM NETO**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS SECUNDÁRIAS À INFECÇÃO PELOS VÍRUS  
ZIKA E CHIKUNGUNYA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de graduação em Medicina.

**Orientadora:** Ms. Veruscka Pedrosa Barreto

**CAJAZEIRAS – PB**

**2016**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)  
Denize Santos Saraiva - Bibliotecária CRB/15-1096  
Cajazeiras - Paraíba

M431c Mathias, Diego Pinheiro.  
Complicações neurológicas secundárias à infecção pelos vírus Zika e Chikungunya: revisão integrativa / Diego Pinheiro Mathias, José Wilson Tomaz de Vasconcelos, Ramiro Rolim Neto. - Cajazeiras, 2016.  
91f.: il.  
Bibliografia.

Orientadora: Profa. Ma. Veruscka Pedrosa Barreto.  
Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2016.

1. Arbovírus - complicações neurológicas. 2. Zika. 3. Chikungunya. 4. Microcefalia. 5. Síndrome de Guillain-Barré. I. Vasconcelos, José Wilson Tomas de. II. Rolim Neto, Ramiro. III. Barreto, Veruscka Pedrosa. IV. Universidade Federal de Campina Grande. V. Centro de Formação de Professores. VI. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU - 616.98:578.833.1/2

**DIEGO PINHEIRO MATHIAS**  
**JOSÉ WILSON TOMAZ DE VASCONCELOS**  
**RAMIRO ROLIM NETO**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS SECUNDÁRIAS À INFECÇÃO PELOS VÍRUS  
ZIKA E CHIKUNGUNYA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de graduação em Medicina.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>ª</sup>. Ms. Veruscka Pedrosa Barreto**  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG  
Orientador

---

**Prof<sup>ª</sup>. Ms. Antônio Humberto Pereira da Silva Júnior**  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG  
Examinador

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Giliara Carol Diniz Gomes de Luna**  
Unidade Acadêmica da Escola Técnica de Saúde de Cajazeiras/CFP/UFCG  
Examinadora

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por nos dar a oportunidade de trilhar o caminho da medicina, por nos fortalecer para superar todos os obstáculos nesses seis anos de curso.

Às nossas famílias, por nos amar e apoiar em todas as situações, principalmente na distância, permitindo que nossos sonhos se concretizassem.

À orientadora deste trabalho, Prof<sup>a</sup>. Ms. Veruscka Pedrosa Barreto, por seu apoio, empenho e dedicação em nos orientar.

Aos nossos amigos e colegas, por estarem sempre ao nosso lado, compartilhando os desafios diários.

*Todo aquele que se dedica ao estudo da ciência chega a convencer-se de que nas leis do universo se manifesta um Espírito sumamente superior ao homem, e perante o qual nós, com os nossos poderes limitados, devemos humilhar-nos.*

Albert Einstein

MATHIAS, D. P; VASCONCELOS, J. W. T; NETO, R. R. **Complicações neurológicas secundárias à infecção pelos vírus Zika e Chikungunya: revisão integrativa.** 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras 2016.

## RESUMO

As arboviroses estão entre as mais graves ameaças infecciosas do sistema nervoso central (SNC). Nesse contexto, destacam-se os surtos por dois patógenos em particular, o vírus Zika e o vírus chikungunya, que tem elevado a incidência de manifestações neurológicas. Através da detecção do RNA viral por RT-PCR e dos anticorpos IgM e IgG pelo método ELISA confirma-se o diagnóstico, com exclusão de outras patologias que possam ser responsáveis por essas complicações. O objetivo desse trabalho foi esclarecer as principais complicações neurológicas causadas por essas arboviroses e determinar quais suas consequências nos indivíduos acometidos. Para tanto foi realizada uma revisão integrativa de estudos, nos últimos dez anos, contendo 15 artigos de relevância relacionados ao tema e que relataram possíveis relações de causalidade dos vírus e suas manifestações neurológicas. Após análise crítica dos artigos, foram verificadas altas taxas de microcefalia e da Síndrome de Guillain-Barré, além de outras importantes alterações menos comuns, como ADEM, neurite óptica e encefalomielite que reforçam a importância de desenhos metodológicos de forte evidência, até então inexistentes. Por fim, esses achados neurológicos devem servir como base para estudos futuros que terão como objetivo elucidar completamente o acometimento dessas patologias no sistema nervoso e desenvolver novas vacinas e práticas de prevenção direta ao vetor.

**Palavras-chave:** Zika. Chikungunya. Complicações neurológicas. Microcefalia. Síndrome de Guillain-Barré.

MATHIAS, D. P; VASCONCELOS, J. W. T; NETO, R. R. **Neurological complications secondary to infection by Zika virus and Chikungunya virus: an integrative review.** 2016. Final Paper (Undergraduate Course in Medicine) – Federal University of Campina Grande, Cajazeiras, 2016.

### **ABSTRACT**

The arboviruses are among the most serious infectious threats to the central nervous system (CNS). In this context, we highlight the outbreak of two particular pathogens, the Zika virus and the Chikungunya virus, which have increased the incidence of neurological manifestations. By detection of viral RNA by RT-PCR and IgM and IgG by ELISA, at the same time, excluding other conditions that may be responsible for these complications. The aim of this study was to clarify the main neurological complications caused by these arboviruses and determine their consequences in affected individuals. In this review, we selected 15 articles of relevance, all of them written in the last ten years, which are related to the subject and report the viruses' role in neurological manifestations. After a critical analysis of these articles, high rates of microcephaly and Guillain-Barré syndrome were checked, as well as other important, but less common neurological disorders, such as ADEM, optic neuritis and encephalomyelitis, which reinforced the importance of methodological studies of strong evidence that, so far, do not exist. Finally, these neurological findings should serve as a basis for future studies which will aim to completely elucidate the involvement of these diseases in the nervous system and motivate to develop new vaccines and practices that directly prevent the vector.

**Keywords:** Zika. Chikungunya. Neurologic complications. Microcephaly. Guillain-Barré syndrome.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Linha do tempo referente à epidemiologia do ZIKV	17
<b>Figura 2</b>	Linha do tempo referente à epidemiologia do CHIKV	20
<b>Figura 3</b>	Algoritmo para diagnóstico de microcefalia intraútero	27

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Classificação dos níveis de evidência	29
<b>Quadro 2</b>	Especificidades sobre os artigos analisados do vírus Zika, quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência	34
<b>Quadro 3</b>	Especificidades sobre os artigos analisados de Febre de Chikungunya, quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência	36
<b>Quadro 4</b>	Principais achados neurológicos	37

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADEM	Encefalomielite Aguda Disseminada
AINES	Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CDC	<i>Disease Control and Prevention</i>
CHIKV	Vírus da Chikungunya
CO	Complicações
DENV	Vírus da Dengue
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DQ	Coefficiente Global de Desenvolvimento Médio
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GA1	IgG anti-glicolipídios
GND	Atraso Global do Neurodesenvolvimento
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
RBL	Escala Revisada Brunet-Le'zine
RNA	Ácido Ribonucleico
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Infecção por Vírus .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Vírus Zika .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Febre de Chikungunya .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Avaliação de riscos e prevenção de epidemias.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>Efeitos do ZIKV e CHIKV no Sistema Nervoso.....</b>	<b>26</b>
<b>2.6</b>	<b>Prática Baseada em Evidências – PBE .....</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Tipo de Estudo.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>Crítérios para a realização da revisão integrativa .....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Especificidades sobre os artigos analisados.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2</b>	<b>Evidências encontradas acerca das complicações neurológicas nos estudos avaliados .....</b>	<b>37</b>
<b>4.3</b>	<b>Evidências da infecção pelo vírus Zika .....</b>	<b>39</b>
<b>4.4</b>	<b>Evidências da infecção pelo vírus Chikungunya .....</b>	<b>46</b>
<b>4.5</b>	<b>Síntese do conhecimento acerca das principais complicações neurológicas secundárias a infecção pelo ZIKV e pelo CHIKV .....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	
	<b>APÊNDICES .....</b>	
	<b>ANEXOS .....</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico humano é composto por um conjunto de células especializadas na defesa do organismo (PEAKMAN; VERGANI, 2011), atuando através de componentes estruturais, moleculares e celulares na patogênese do processo infecto parasitário. Ao longo dos anos, mostra-se que muitas doenças infecciosas estão relacionadas com uma resposta imune anormal, causando dano celular e tecidual, além da ação direta do patógeno (MACHADO et al., 2004).

Dentre os agentes infecciosos mais comuns, os vírus são responsáveis por uma gama de doenças. Segundo Gelderblom (1996) os vírus, parasitas intracelulares obrigatórios, são os menores micro-organismos existentes. Seu genoma pode ser composto por ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA).

As infecções do sistema nervoso central pelos vírus são menos comuns, pois dependem de eventos raros, como a quebra da barreira hematoencefálica ou infecção de células imunes *Trojan horse-like* que são capazes de atravessar a barreira e liberar novos vírus no sistema nervoso central (SNC). A via de transmissão, o sítio de entrada do vírus e a idade do indivíduo infectado desempenham um papel essencial nos sintomas ou disfunção gerados (POL, 2009).

As arboviroses estão entre as mais graves ameaças infecciosas do SNC, tendo na encefalite a sua manifestação mais preocupante. Um exemplo disso são os vírus de RNA pertencentes às famílias *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, e *Orthomyxoviridae* que após se replicarem nos tecidos periféricos e produzirem intensa viremia, entram no SNC, invadindo e se expandindo para populações de neurônios (WASAY; KHATRI; ABD-ALLAH, 2015).

Nesse contexto, destacam-se, atualmente, os surtos de duas arboviroses: a Zika e a chikungunya.

O Ministério da Saúde divulgou, em novembro de 2015, um relatório sobre um aumento de aproximadamente 20 vezes na incidência de microcefalia neonatal quando comparado ao período de 2010-2014. Esse aumento coincidiu com o surto do vírus da Zika (ZIKV) no Brasil e com dois casos de mulheres grávidas com sintomas consistentes com a infecção pelo ZIKV, cujos fetos apresentaram microcefalia fetal, e a análise dos líquidos amnióticos se revelou positiva para o vírus pelos métodos da transcriptase reversa e reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) (MARRS et al., 2016).

Também em 2015, na Polinésia Francesa, evidenciou-se o aumento considerável de malformações do SNC associadas ao surto do ZIKV, reforçando assim a relação entre o vírus e as malformações neurológicas. Relação também reconhecida pelo centro de controle de doenças (CDC) dos Estados Unidos e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016 (MARRS et al., 2016).

A infecção pelo vírus da chikungunya (CHIKV) foi associada pela primeira vez ao sistema nervoso na década 1960-1970, sendo descrita em trabalhos por Hammon; Rudnick; Sather, (1960), Carey et al. (1969) e Chastel (1963). Mas foi apenas com a reemergência da doença, em 2004, que se pôde confirmar com mais precisão as suas manifestações neurológicas, sendo encontrado principalmente casos de convulsão, meningoencefalopatia, mielite e coroidite (ARPINO; CURATOLO; REZZA, 2009).

Como relatado por Lewthwaite et al. (2009) e Gerardin et al. (2008), os sintomas também foram vistos em surtos recentes, incluindo diversas manifestações como meningoencefalite, encefalite periventricular e mortes em recém-nascidos e adultos hospitalizados com CHIKV grave. A encefalopatia, associada com a detecção do vírus no SNC, parece representar manifestação neurológica mais comum entre os recém-nascidos infectados com CHIKV (DAS et al., 2010).

A escolha do tema foi definida pelos autores por considerarem o assunto relevante e perceberem, frente ao medo e as incertezas gerados na sociedade, a importância da população e dos profissionais de saúde conhecerem e detectarem o mais precocemente possível, as manifestações clínicas e consequências das principais complicações neurológicas associadas ao ZIKV e ao CHIKV. Outra problemática existente é a dificuldade em combater o vetor para que se possa efetivamente evitar tais doenças e as complicações associadas a elas, que podem trazer um grande prejuízo e, até mesmo, incapacitação à vida dos indivíduos por elas acometidos.

Devido à escassez de estudos sobre o assunto e a necessidade epidemiológica ressaltada, este trabalho tem como objetivo esclarecer sobre as principais complicações neurológicas associadas ao ZIKV e ao CHIKV e as suas repercussões nos indivíduos infectados, ressaltando a importância de se prevenir doenças tão incidentes atualmente no Brasil e no mundo.

Trata-se, portanto, de uma revisão integrativa, de artigos publicados nos últimos dez anos, sobre as complicações neurológicas causadas após a infecção pelo vírus da Zika e da chikungunya, buscando entendimento para a seguinte questão: quais as principais

complicações neurológicas e consequências que o ZIKV e o CHIKV podem gerar nos indivíduos acometidos?

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Infecção por Vírus

Em relação aos vírus, a resposta imunológica mediada pelas células T é um mecanismo de defesa muito efetivo. Essas células exercem sua função através de dois mecanismos: citotoxicidade mediada por células com *cluster designation* (CD) 8 ou CD8 via complexo principal de histocompatibilidade classe I; secreção de citocinas que ativam os macrófagos contra o agente intracelular (MACHADO et al., 2004).

O controle inicial da infecção viral ocorre através de interferons tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), dos macrófagos e das células *natural killer* (NK) (CHADHA et al., 2004). Durante a resposta imune adaptativa há também ativação das células TCD4+, que auxiliam as células B na produção de anticorpos (MACHADO et al., 2004).

O ácido nucleico viral, que contém o material genético necessário para codificação de proteínas, tem papel fundamental nesse processo. Sendo um parasita intracelular obrigatório, ao incorporar seu material genético ao da célula hospedeira, o vírus é capaz de induzir respostas imunológicas específicas. Segundo Gelderblom (1996), essa característica permite que nosso organismo, através da resposta imune, produza anticorpos específicos, que poderão ser identificados por métodos sorológicos.

Grande parte das infecções virais é assintomática ou tem uma apresentação subclínica com manifestações inespecíficas, como febre e *rash* cutâneo em virtude dos múltiplos mecanismos de defesa contra os vírus (MACHADO et al., 2004). No entanto, exemplos como citomegalovírus, rubéola e vírus da coriomeningite linfocitária podem causar anomalias graves como surdez, cegueira ou hidrocefalia, dependendo do local e da idade da infecção fetal (POL, 2009).

No contexto das arboviroses, um recente estudo mostrou que o ZIKV tem semelhança com o vírus da dengue (DENV) na infecção celular, com tropismo pelas mesmas células. Um exemplo disso é que o ZIKV promove a apoptose celular, levando à diminuição da resposta imune, mesma estratégia utilizada pelo DENV. Além disso, os fibroblastos e queratinócitos parecem desempenhar uma função essencial na patogênese por ZIKV, contribuindo, provavelmente, para o início da infecção. Outro fator importante nesse processo corresponde a atuação das células dendríticas, que parecem ser mais susceptíveis à infecção pelo ZIKV, facilitando assim as manifestações neurológicas (HAMEL et al., 2015).



## 2.2 Vírus Zika

Ao final da epidemia pelo vírus Zika, no fim de 2013, houve um aumento de aproximadamente 20 vezes na incidência de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e de outros quadros neurológicos na Polinésia Francesa (TAPPE et al., 2015). Panorama semelhante foi evidenciado no Brasil no ano de 2015 com o aumento de 20 vezes no número de casos de microcefalia quando comparado ao período de 2010-2014 após epidemia desse mesmo agente (MARRS et al., 2016).

O vírus Zika é um arbovírus (termo adaptado da expressão em inglês *arthropod-borne-virus*) pertencente ao sorocomplexo *Spondweni*, ao gênero *Flavivirus*, à família *Flaviviridae* que emergiu pela primeira vez em 2007 fora da África e da Ásia, onde até então só haviam casos esporádicos (FAYE et al., 2014). O vírus possui um genoma de RNA, de fita simples, tamanho aproximado de 11 kilobases, polaridade positiva e que codifica uma poliproteína com três componentes estruturais (capsídeo, pré-membrana ou membrana e envoltório) e sete proteínas não estruturais (BARONTI et al., 2014).

Já se sabe que os flavivírus replicam-se inicialmente nas células dendríticas e citoplasma dos fibroblastos e queratinócitos da epiderme e derme, dispersando-se posteriormente para os nodos linfáticos e corrente sanguínea, porém ainda são necessárias mais informações sobre a patogênese do ZIKV (HAYES, 2009; HAMEL et al., 2015).

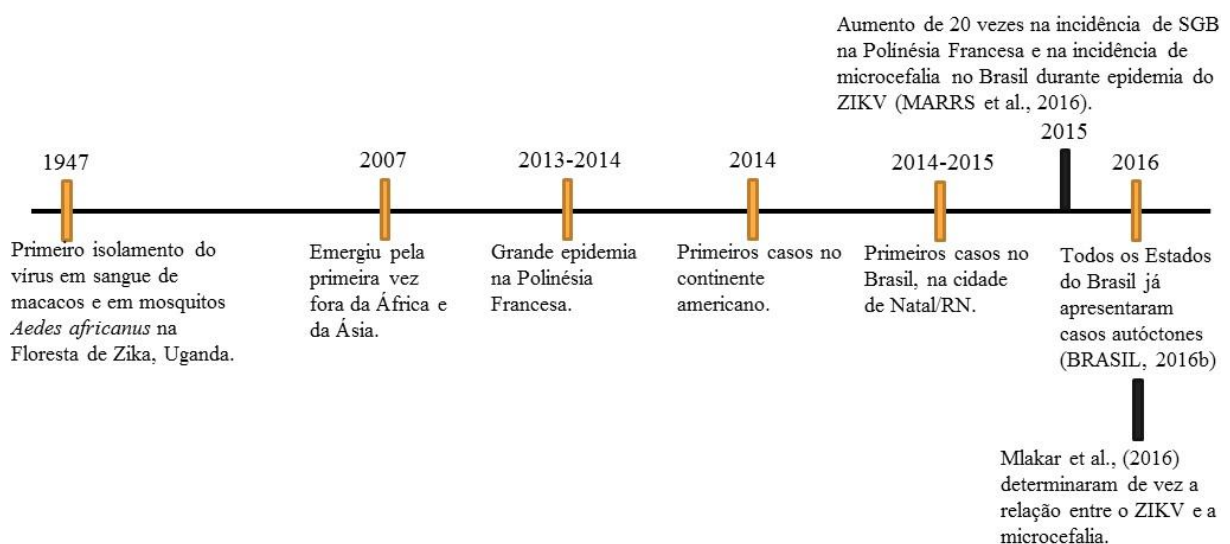
O primeiro isolamento do ZIKV ocorreu em 1947, em sangue de macaco do gênero *Rhesus* e em mosquitos da espécie *Aedes (Stegomyia) africanus* na floresta de Zika, Uganda (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). O vírus continuou dispersando-se, de forma esporádica para outras localidades, sendo documentados alguns surtos em diferentes países da África, da Ásia e Ilhas do Pacífico (IOOS et al., 2014; FAYE et al., 2014). Em 2007, o vírus Zika emergiu pela primeira vez fora da África e da Ásia causando uma epidemia na Ilha de Yap (Micronésia) que atingiu, aproximadamente, 70% dos moradores da região (DUFFY et al., 2009), seguida por uma grande epidemia na Polinésia Francesa em 2013-2014 (MUSSO et al., 2014).

Desde 2014, casos do ZIKV têm sido detectados no continente Americano, sendo reportado pela primeira vez pelas autoridades de saúde chilenas (BADEN et al., 2016). No Brasil, casos de doença exantemática têm sido reportados desde final de 2014 e, no começo do ano de 2015, pacientes da cidade de Natal, estado de Rio Grande do Norte, apresentaram sintomas semelhantes com aqueles observados na dengue. Neste mesmo ano, foram

identificados os primeiros casos do ZIKV em pacientes desta mesma cidade (CARDOSO et al., 2015) e em Camaçari (Bahia) (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015), neste último com co-circulação de dengue e chikungunya (ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016).

As análises filogenéticas demonstraram 99% de identidade viral com a linhagem asiática, reportada em epidemias das Ilhas do Pacífico (MUSSO; NILLES; CAO-LORMEAU, 2014). No Brasil, o primeiro caso de infecção pelo vírus só foi confirmado em maio de 2015. Houve dificuldades no diagnóstico por ser uma doença nova e haver outras epidemias semelhantes em curso no país, como dengue e chikungunya (BRASIL, 2016c). Segundo o Ministério da Saúde, todos os estados do Brasil já registraram casos autóctones da doença em 2016 (BRASIL, 2016b), conforme sintetizado na figura 1.

**Figura 1 – Linha do tempo referente à epidemiologia do ZIKV**



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

O ZIKV pode ser transmitido ao homem por quatro principais vias: vetorial (MARCONDES; XIMENES, 2015), perinatal (BESNARD et al., 2014), sexual (FOY et al., 2011) e por transfusão sanguínea (MUSSO et al., 2014). Sendo a vetorial a principal via de transmissão, como relatado em Brasil (2016b). Foi detectada a presença do vírus nos mosquitos do gênero *Aedes*. Dentre eles, o *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes vitattus*, *Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes hensilli*, e *Aedes aegypti*. Sendo a espécie *Aedes aegypti* o principal vetor do vírus nas Américas (IOOS et al., 2014; HAYES, 2009).

O período de incubação varia de 3 a 12 dias. A infecção pode passar despercebida ou ser diagnosticada como dengue, chikungunya ou outras infecções virais que causam febre e

erupção cutânea (IOOS et al., 2014). Macacos e seres humanos são os hospedeiros vertebrados do vírus (HAYES, 2009; DUFFY et al., 2009).

O quadro clínico clássico de infecção de ZIKV é o de uma síndrome febril exantemática que pode se assemelhar a dengue e a chikungunya, tendo como principais sintomas a presença de febre baixa (entre 37,8°C e 38,5°C), *rash* maculopapular, cefaleia, artralgia, mialgia e conjuntivite não purulenta. Tosse, edema, dor de garganta, vertigem e vômitos são menos frequentes, representando um conjunto de sintomas que dificultam o diagnóstico diferencial (TAPPE et al., 2015; BRASIL, 2016c). Apresentações graves e morte só foram notificadas pela primeira vez após a epidemia na Polinésia Francesa (IOOS et al., 2014). Cabe ainda destacar que a maioria dos casos são assintomáticos e apenas 18% dos pacientes apresentam os sinais e sintomas clássicos da doença (BRASIL, 2016c).

A associação com complicações neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré, foi suspeitada durante um surto na Polinésia Francesa, permanecendo sob investigação (OEHLER et al., 2014). A maioria dos indivíduos se recuperou totalmente sem complicações graves, sendo baixas as taxas de hospitalização. (ECDC, 2015). Outra importante complicação suspeitada e posteriormente confirmada, após a identificação do vírus em tecidos fetais e líquido amniótico das gestantes, foi a existência de microcefalia em fetos de mães acometidas pela doença durante o primeiro trimestre da gestação (BROWN, 2015; MLAKAR et al., 2016).

O diagnóstico padrão-ouro para a infecção pelo ZIKV é determinado pela técnica de RT-PCR, que consiste no isolamento do RNA viral, ou seja, detectando o vírus durante a fase de viremia (LANCIOTTI et al., 2008). O período virêmico não foi estabelecido com clareza, acreditando-se que a detecção direta do vírus seja de quatro a sete dias após o início dos sintomas. Devido a isso, o ideal é que o material do paciente seja examinado até o quinto dia após o início dos sintomas (BRASIL, 2016c).

Os testes sorológicos de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) podem detectar a presença de anticorpos dos tipos imunoglobulina M e G (IgM e IgG) do ZIKV em que a especificidade é determinada por técnica de soroneutralização (OEHLER et al., 2015). Ainda não foi definido o momento preciso do início e da duração da detecção de anticorpo IgM para ZIKV, entretanto, a análise de outros flavivírus relacionados sugere que o IgM pode ser detectado após quatro dias do início dos sintomas, na fase aguda da doença (BUSCH et al., 2008). O IgG é detectado no período pós-infecção ou convalescente (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Pode haver reação cruzada considerável de anticorpos em decorrência de infecção prévia por outros flavivírus, como o vírus da dengue, nos resultados dos testes sorológicos. O que representa um grande desafio para interpretação dos resultados (BADEN et al., 2016).

Há poucas informações sobre alterações laboratoriais típicas associadas com a infecção pelo ZIKV. Durante o curso da doença, o indivíduo pode apresentar leucopenia e trombocitopenia (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2015). Além disso, pode haver elevação da desidrogenase láctica sérica, gama-glutamil transferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina) (BRASIL, 2016c).

Durante o surto do ZIKV na Polinésia Francesa, amostras de sangue e saliva foram colhidas dos indivíduos doentes. Os resultados de RT-PCR em amostras de soro e de saliva mostraram uma maior sensibilidade na saliva do que no soro, mas não ampliaram a janela para se detectar o RNA viral após a viremia. A utilização da saliva foi importante quando era difícil colher o sangue dos pacientes, principalmente de crianças e recém-nascidos (MUSSO et al., 2015a).

Há ainda estudos sendo realizados para avaliar a possibilidade diagnóstica no sêmen dos pacientes. (MUSSO et al., 2015b). Outra possibilidade sugere que o RNA do vírus Zika possa ser detectado na urina, mais ainda do que no soro, porém os dados são limitados. (BADEN et al., 2016). Se confirmado poderia estender o período para diagnóstico pela técnica RT-PCR do RNA viral (GOURINAT et al., 2015).

Uma informação essencial é que todo caso suspeito de Zika, considerando o quadro clínico e a epidemiologia da região, é de notificação compulsória. Além disso, todo óbito ocorrido por infecção pelo Zika vírus, suspeito ou confirmado, é de notificação compulsória imediata, devendo ser notificado em até 24 horas. Como consequência, todo óbito suspeito deve ter investigação para indicar as causas e permitir a adoção de medidas necessárias para evitar novas mortes (BRASIL, 2016c).

Devido à complexidade diagnóstica, semelhança com outras arboviroses e ocorrência simultânea de casos de dengue e chikungunya em diversas regiões do país, não se pode afirmar que os casos de síndrome exantemática identificados sejam relacionados exclusivamente a um único agente etiológico (BRASIL, 2016c).

Por causa dessas semelhanças clínicas com outras arboviroses e a possibilidade de co-infecção, os profissionais de saúde devem atentar aos casos sugestivos de dengue nas unidades de saúde e adotar as recomendações para manejo clínico conforme o preconizado no protocolo vigente, pois essa doença isolada ou associada a ZIKV apresenta elevado potencial

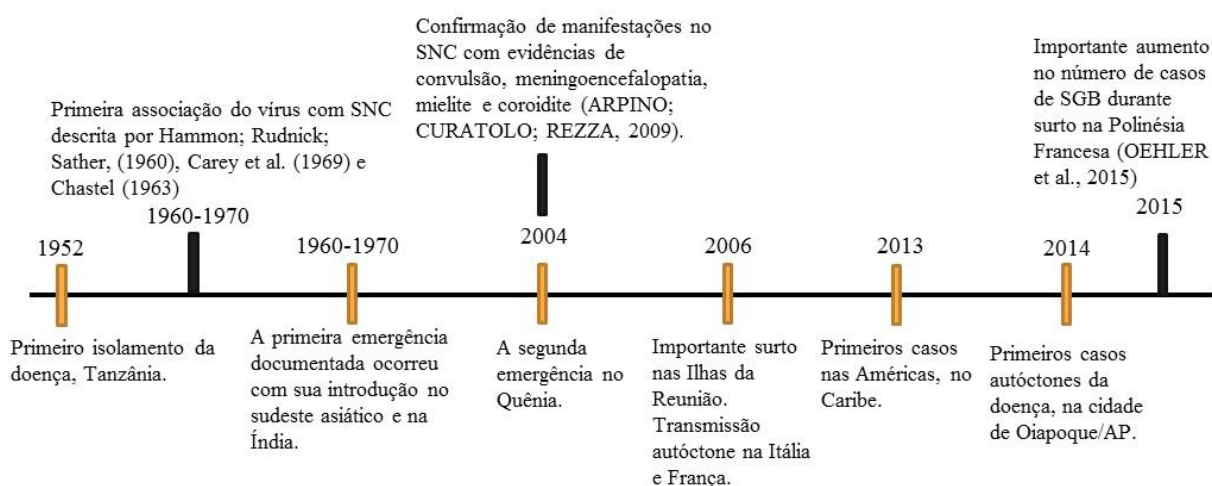
de complicações e demanda medidas clínicas específicas, incluindo-se a classificação de risco, hidratação e monitoramento do paciente (BRASIL, 2015c).

O tratamento atual consiste no combate dos sintomas como dor, febre e exantema pruriginoso através do uso de acetaminofeno e anti-histamínico, além de ingestão de líquidos. Não há medicamento antiviral para infecção pelo ZIKV. É contraindicado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e ácido acetilsalicílico (AAS) pelo risco aumentado de síndrome hemorrágica (MUSSO; GUBLER, 2016).

### 2.3 Febre de Chikungunya

A doença conhecida como febre de chikungunya representa uma arbovirose que tem sido associada a uma quantidade considerável de casos com elevada morbidade (CAGLIOTI et al., 2013). A epidemia atual avança por diversos países, desde 2004, acometendo áreas tropicais e subtropicais da África, Ásia, Europa e Américas, conforme sintetizado na figura 2. Com relação ao continente americano, entre 2013 e 2015, 45 países registraram aproximadamente 1,5 milhão de casos suspeitos e confirmados, dos quais 240 evoluíram para óbito (PETERSEN; POWERS, 2016).

**Figura 2 – Linha do tempo referente à epidemiologia do CHIKV**



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

O nome da doença foi originado na Tanzânia e significa “aqueles que se dobram”, como mostra Caglioti et al. (2013). Ela é causada por um vírus de RNA fita simples com capsídeo chamado de CHIKV, pertencente à família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus*. O vírus foi isolado pela primeira vez em 1952 (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

O CHIKV é originário da África, onde apresenta ciclos silvestres envolvendo vetores do gênero *Aedes* e primatas não humanos. A primeira emergência documentada do CHIKV ocorreu quando apareceu no Sudeste Asiático e na Índia, apresentando então um ciclo de transmissão urbano que continua até os dias de hoje, tendo o *Aedes aegypti* como principal vetor (HONÓRIO et al., 2015).

Um grande fator que permite a expansão do chikungunya no Brasil, assim como nas Américas, é o crescimento desordenado dos centros urbanos. Mais de 80% da população do país está nas áreas urbanas. Como consequência disso, há dificuldade para garantir o abastecimento adequado de água, a coleta do lixo e o destino dos resíduos sólidos. (BRASIL, 2014).

Segundo Brasil (2014), no Brasil, foram registrados cerca de 3655 casos autóctones suspeitos da doença, sendo 2773 confirmados, dos quais 11 por critério laboratorial e 2632 por critérios clínico-epidemiológicos, posteriormente, 408 foram descartados e 479 continuaram em investigação. Nesse mesmo ano, as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste tiveram casos registrados, e os estados com recorde de notificações e de maior incidência foram o Amapá e a Bahia, com destaque para os municípios de Oiapoque e Feira de Santana.

Houve crescimento exponencial de casos, havendo registro de 38332 casos suspeitos autóctones, sendo 13236 confirmados, resultando em seis óbitos confirmados (BRASIL, 2015b). Já em 2016, até abril, foram registrados 39017 casos prováveis com taxa de incidência de 19,1 casos/100 mil habitantes aproximadamente. Destes, 6159 foram confirmados. Merece destaque a região Nordeste cuja incidência foi de 56/100 mil habitantes, uma das maiores do país. Os estados de Sergipe e da Bahia lideraram a taxa de notificações. Neste ano, já foram confirmados 12 óbitos, sendo a maioria destes no estado de Pernambuco (BRASIL, 2016a).

Sua via de transmissão principal depende de vetores e se dá através da picada de mosquitos previamente contaminados das espécies *Aedes aegypti*, com múltiplas linhas esbranquiçadas em seu tórax, e *Aedes albopictus*, cujo tórax apresenta apenas uma linha branca única (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

Segundo Weaver e Lecuit, (2015), o período de incubação varia de sete a dez dias no ser humano e dez dias no inseto vetor, aproximadamente. Uma minoria das pessoas infectadas é assintomática. Com relação à gestação, não há evidências de teratogenia e transmissão pelo aleitamento materno. Além disso, a via de parto não influencia transmissão vertical.

Para Lenglet et al., (2006), a transmissão transfusional é bastante rara. Gestantes que adquirem o vírus no período próximo a ocorrência do parto podem transmitir para o neonato por via transplacentária em até metade dos casos. Caso haja transmissão vertical, 90% evoluem para formas graves da chikungunya. Ainda não existem protocolos bem definidos para manejo dessas situações.

A sintomatologia clínica pode ser dividida em três fases: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda tem duração aproximada de sete dias, caracterizando-se por febre alta e súbita, que pode ser contínua ou intermitente; poliartralgia, presente em 90% dos casos cursando com simetria; acometimento articular, independente do tamanho da articulação, com predileção pelas articulações distais, podendo se associar também a tenossinovite e edema. Os sintomas clínicos dessa doença são bem semelhantes aos de outros quadros virais, diferindo apenas em alguns aspectos (BRASIL, 2014).

Mialgia, cefaleias intensas, lombalgias e bradicardia também podem fazer parte do espectro clínico da fase aguda. Em cerca de metade dos casos observa-se exantema macular ou maculopapular, cujo surgimento se dá cerca de cinco dias após a febre iniciar, acometendo face, tronco e extremidades, sem poupar palmas das mãos e plantas dos pés. Pode ser pruriginoso em 25% dos casos em geral. Em crianças, vesículas e lesões bolhosas também podem estar presentes (CAGLIOTI et al., 2013).

Outros acometimentos dermatológicos como dermatite esfoliativa, hiperpigmentação, hipersensibilidade e úlceras orais podem ocorrer em alguns casos. Nos recém-nascidos, a fase aguda atinge sua gravidade máxima, havendo relatos de miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite, enterocolite necrotizante, além de acometimento do sistema nervoso central (REPUBLICA DOMINICANA, 2014).

Ferguson et al., (2015) afirmam que meningoencefalite, encefalopatia, convulsões, ataxia cerebelar, neuropatia periférica e síndrome de Guillain-Barré pertencem ao espectro clínico possível do acometimento neurológico relacionado ao CHIKV em casos atípicos, principalmente em neonatos.

Para Brasil (2014), a fase subaguda consiste no período no qual ocorre regressão da febre e piora característica da artralgia distalmente, com exacerbação da dor e tenossinovite hipertrófica em punhos e tornozelos. Astenia, prurido e exantema também são característicos dessa fase. Há relatos de doença vascular periférica e depressão associados.

Já a fase crônica representa uma duração da fase subaguda superior a três meses, apresentando caráter flutuante. Em geral, metade dos casos em fase aguda evoluirão indefinidamente para a cronicidade. A poliartralgia e a consequente deformidade articular são

aspectos marcantes. Idade superior a 45 anos e doença articular prévia são importantes fatores de risco para a evolução crônica. Certos pacientes podem apresentar sintomas persistentes com duração de semanas e, ocasionalmente, anos após o aparecimento da doença inicial (MAHENDRADAS et al., 2013).

Além dos sintomas clínicos mais comuns, a chikungunya apresenta algumas manifestações atípicas. Dentre elas, destacam-se o acometimento do sistema nervoso central (meningoencefalite, convulsões, síndrome de Guillain-Barré), oftalmológico (iridociclite, episclerite, neurite óptica), cardiovascular (miocardite, pericardite, arritmias), cutâneo (hiperpigmentação por fotossensibilidade, úlceras aftosas), nefrológico (nefrite e insuficiência renal aguda), além de insuficiência adrenal, síndrome da secreção inapropriada de vasopressina e discrasias sanguíneas (BRASIL, 2014). Além disso, pode-se observar turvação visual, fenômeno de Raynaud, parestesias, bursite, distúrbios do sono e alopecia podem estar presente em maior ou menor grau nessa fase que dura em média três anos (MAHENDRADAS et al., 2013).

Define-se um caso suspeito como aquele cuja apresentação consiste em febre súbita e alta, artralgia ou artrite intensa sem comorbidades prévias, viagem recente para áreas endêmicas ou epidêmicas e presença de vínculo epidemiológico com caso já confirmado (BRASIL, 2014).

O diagnóstico pode ser clínico-epidemiológico ou laboratorial. A detecção da resposta imune específica ao vírus pode ser obtida por imunofluorescência indireta, inibidores de hemaglutininas, microneutralização e ensaios ligados a enzimas, como o método ELISA (CAGLIOTI et al., 2013). Pode-se solicitar o RT-PCR viral na primeira semana de sintomas para fazer diagnóstico diferencial com outras arboviroses. A IgM positiva entre quatro dias e dois meses do início de manifestação clínica, enquanto a IgG positiva após sete dias de doença, mantendo-se por anos reagentes, e caso ocorram duas amostras com titulações crescentes em um intervalo de 14 dias, possivelmente, há soroconversão (BRASIL, 2014).

Para Robillard et al. (2006), os diagnósticos diferenciais são principalmente as outras arboviroses. Comparando-se com a dengue, febre, mialgia, artralgia e linfopenia são mais intensos na chikungunya. Já a malária apresenta periodicidade febril, icterícia e hepatoesplenomegalia. A leptospirose cursa com mialgias em panturrilhas e icterícia, além de se associar a história de contato com água contaminada. A febre reumática apresenta poliartrite migratória de grandes articulações e história de infecção de orofaringe prévia. Por fim, a artrite séptica cursa com leucocitose importante, artralgia de grandes articulações e história de trauma.



Para definir a melhor terapêutica a ser utilizada, deve-se realizar a classificação de risco de cada caso suspeito em sua fase aguda. Podem-se identificar os pacientes em verdes, amarelos ou vermelhos (BRASIL, 2014).

A cor verde simboliza os pacientes menos graves, sem critérios de internação ou condições de risco, podendo ser acompanhados ambulatorialmente. Pacientes classificados como cor amarela devem ser mantidos em observação para seguimento da evolução do quadro. Já os casos classificados como cor vermelha denotam os mais graves com critérios evidentes de internação (YAKOB; CLEMENTS, 2013). Para Gerardin et al. (2008), esses critérios de gravidade consistem em acometimento neurológico, extremidades frias, cianose, hipotensão, tontura, dispneia, dor torácica, vômitos persistentes e sangramentos de mucosa.

Acetaminofeno e dipirona são as drogas de escolha para controle algico e térmico. Também deve ser feita hidratação oral com posterior avaliação de alta. A notificação de cada caso sempre deve ser feita. O paciente deve buscar novo atendimento médico caso piore após a alta, devendo-se solicitar exames complementares (BRASIL, 2014).

Conforme Caglioti et al. 2013, o tratamento da fase aguda em casos refratários pode ser feito com codeína. Outros anti-inflamatórios devem ser evitados pelo risco de dengue. A aspirina merece destaque nesse contexto, em virtude da ocorrência da síndrome de Reye. As fases subagudas e crônicas devem ser manejadas dependendo do tempo de fase aguda, solicitando-se sorologias e marcadores inflamatórios para fazer diagnóstico diferencial com outras artropatias, podendo ser feito corticoide intra-articular. O metotrexato tem seu uso reservado para casos refratários. Uso de morfina, sessões de fisioterapia e acompanhamento reumatológico também consistem em medidas importantes.

## **2.4 Avaliação de riscos e prevenção de epidemias**

A emergência e reemergência das arboviroses como a zika e a chikungunya são principalmente atribuídas ao comportamento da população. Mudanças na sociedade moderna referentes a turismo e comércio afetaram diretamente a forma de propagação da doença, bem como a atuação direta e indiretamente do homem no meio ambiente alteraram a dinâmica do vírus, especialmente no que concerne ao *habitat* dos vetores e também ao envolvimento da composição e genética viral (WASAY et al., 2015).

As baixas condições sanitárias, cada vez mais presentes no mundo em desenvolvimento, fornecem um ambiente ideal para reprodução dos mosquitos, assim como a urbanização desenfreada e crescente levaram a condições de vida que aumentaram

significativamente o contato dos seres humanos com as arboviroses e seus vetores (HOLLIDGE; GONZÁLEZ-SCARANO; SOLDAN, 2010).

Pelo fato de não haver um tratamento específico para a doença e suas complicações o controle do vetor e sua redução permanecem como a chave para evitar as comorbidades associadas a essas doenças (WASAY et al., 2015). Baden et al. (2016) refere que o melhor meio para o combatê-las é o controle da população de mosquitos. A eliminação de possíveis criadouros de larvas e uso de pesticidas são, por vezes, ineficazes, em virtude do elevado contingente populacional.

Além disso, outros métodos de prevenir a doença são: proteger-se individualmente por meio do uso de repelentes na pele exposta e nas roupas e ainda utilizar roupas que minimizem a exposição da pele durante o dia quando os mosquitos são mais ativos; investir em estratégias eficazes e campanhas de conscientização para reduzir a densidade de mosquitos vetores na comunidade e nas ruas (BRASIL, 2016c).

As perspectivas em longo prazo no que se referem à epidemia do ZIKV e do CHIKV nas Américas são incertas. O surgimento de imunidade, em indivíduos suscetíveis, para retardar a transmissão, sem dúvida, irá ocorrer, embora isto não elimine a necessidade de prevenção imediata e de estratégias de controle a longo prazo (MLAKAR et al., 2016).

Com a crescente ameaça das arboviroses, é imperativa uma abordagem multidisciplinar para evitar futuras catástrofes desses patógenos virulentos. A vigilância das doenças é a chave para futuras ameaças (WASAY et al., 2015). É necessário, ainda, sistematizar e identificar rapidamente as lacunas de pesquisa, entendendo a frequência, espectro clínico e as complicações das doenças, assim como o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico e *screening* para os flavivírus (MLAKAR et al., 2016).

A avaliação de riscos e a prevenção de epidemias são muito importantes, sendo necessários esforços integrados para controlar as populações de vetores através de métodos biológicos e não biológicos, como evitar a exposição do vetor, desenvolver novas vacinas, melhorar e implementar programas de vacinação em massa, encontrar terapias eficazes, aumentar a vigilância epidemiológica, sensibilizar o público e construir centros especializados e capacitados no diagnósticos e tratamento adequado dessa doença e suas complicações (WASAY et al., 2015).

Atualmente, Weaver e Lecuit (2015) mostraram que novas técnicas vêm sendo desenvolvidas a fim de fortalecer o combate a essas viroses. A manipulação de vetores transgênicos com um gene letal tardio e o uso da bactéria *Wolbachia* que é um competidor

que interfere na replicação viral de patógenos dos mosquitos do gênero *Aedes* também foram relatados por Ye et al. (2015), mas ainda estão em fase de estudo.

Apesar dos desafios impostos, o desenvolvimento de vacinas, em andamento, se mostra como uma das opções mais promissoras para controle de futuras epidemias (BADEN et al., 2016).

## **2.5 Efeitos do ZIKV e CHIKV no Sistema Nervoso**

Até a ocorrência da epidemia por ZIKV na Polinésia Francesa e no Brasil, praticamente não eram documentados casos de complicações neurológicas associadas a doença. Mas após esses surtos houveram manifestações de duas importantes patologias associadas a essa doença exantemática, a Síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia (TAPPE et al., 2015).

De acordo com Baden et al. (2016) existe uma relação temporal e geográfica entre o vírus e a SGB em adultos. Baden et al. (2016) relatam ainda a confirmação de 38 casos durante o surto na Polinésia Francesa, com predominância do subtipo neuropatia axonal motora aguda, segundo estudos eletrofisiológicos. Além de se observarem outras complicações como meningoencefalite, encefalite, mielite aguda e paralisia facial (ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016). Casos semelhantes foram relatados ainda em outras localidades como Tailândia, Malásia, Indonésia, Filipinas e Camboja (BADEN et al., 2016).

Por sua vez, Mlakar et al., (2016) determinaram de vez a relação entre o ZIKV e microcefalia após ultrassonografia fetal e posterior autópsia do filho de uma gestante que foi infectada durante a décima terceira semana de gestação encerrando a gravidez na trigésima segunda semana.

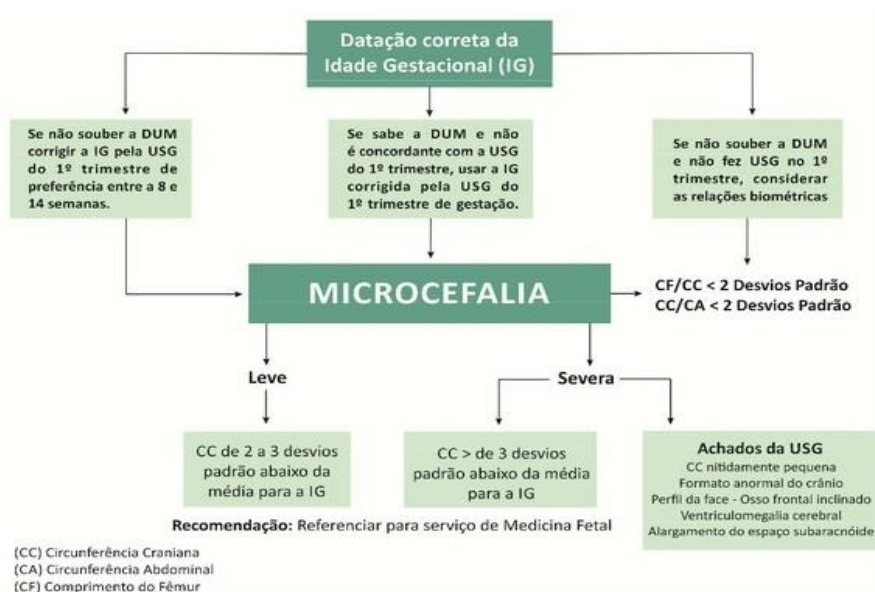
A análise do tecido cerebral, por microscopia eletrônica, mostrou a presença de estruturas condizentes com partículas virais no interior de vesículas que formavam as degenerações granulares intracitoplasmáticas dos neurônios destruídos (provavelmente “complexos replicativos”, típicos dos Flavivirus, dentro de fragmentos do retículo endoplasmático) sem acometimento de outros órgãos (MLAKAR et al., 2016).

O relato forneceu elementos científicos contundentes que fortalecem a hipótese de que o ZIKV é altamente neurotrópico e neuropatogênico para os fetos em desenvolvimento, corroborando o vínculo entre a epidemia de Zika e o aumento dos casos de microcefalia. Relatos da presença do ZIKV no líquido amniótico de dois fetos que nasceram com

microcefalia grave e outras malformações semelhantes já haviam sido descritos (BESNARD et al., 2014).

Devido ao surto recente de ZIKV no Brasil e o aumento concomitante na incidência de microcefalia, principalmente no Nordeste, o Estado de Pernambuco desenvolveu um protocolo com o objetivo definir fluxo e orientações adequados para o diagnóstico, assistência e vigilância das gestantes e de quadros de microcefalia intrauterina (figura 3) e de recém-nascidos (PERNAMBUCO, 2015).

**Figura 3 - Algoritmo para diagnóstico de microcefalia intraútero**



**Fonte:** PERNAMBUCO, 2015.

No contexto dos recém-nascidos, a encefalopatia parece apresentar-se como a manifestação neurológica mais comum em crianças infectadas ainda intraútero pelo CHIKV (DAS et al., 2009). Dramaticamente, pelo menos metade dos recém-nascidos infectados pelo CHIKV tiveram resultados de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) com alterações patológicas: combinação de lesões na substância branca; edema cerebral e hemorragias cerebrais, evoluindo, por vezes, com importante deficiência no desenvolvimento neuropsicomotor e morte (GERARDIN et al., 2008).

Na autópsia, os cérebros dos recém-nascidos, infectados pelo vírus da chikungunya, estavam edemaciado e com focos hemorragia subaracnóide. Histologicamente, evidenciou-se infiltrações leucocitárias focais perivasculares e áreas de desmielinização ativa com certo grau de ativação da microglia (GERARDIN et al., 2008).

Em relação às alterações no SNC de adultos, uma revisão recente realizada por Tournebize, Charlin e Lagrange (2009) demonstrou, a partir de 23 casos, a prevalência diversas manifestações do SNC, onde 95% dos pacientes infectados pelo CHIKV apresentavam-se com estado mental alterado, 30% com dores de cabeça, 26% com convulsões, 9% com anormalidades sensoriais e 4% com disfunção motora, com uma mortalidade global de 10%.

Tournebize, Charlin e Lagrange (2009) e Borgherini et al. (2007) destacam ainda que pacientes adultos notavelmente não apresentaram exames de neuroimagem alterados, mas podem ter líquido cefalorraquidiano (LCR) alterado em análises bioquímicas, observando-se um padrão de proteinorraquia, glicose normal e pleocitose.

O importante aumento na incidência dos casos de SBG durante surto de chikungunya na Polinésia Francesa foi um dos quadros neurológicos que mais chamou a atenção das diversas entidades de saúde no mundo (OEHLER et al., 2015). Embora ainda escassos todos os dados neurológicos documentados e casos relacionados ao CHIKV apoiam fortemente hipótese de que o vírus é um importante agente neurotrópico e neuropatogênico (DAS et al., 2009).

## **2.6 Prática Baseada em Evidências – PBE**

A prática baseada em evidências (PBE) surgiu com o propósito de transpor um obstáculo existente entre pesquisa e a prática clínica dos profissionais de saúde. É um método capaz de integrar as melhores evidências de pesquisa à preferência do paciente em um contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica (LOPES, 2000; CRUZ; PIMENTA, 2005).

A PBE é um processo de descoberta, avaliação e aplicação de evidências científicas para o tratamento e gerenciamento da saúde e leva em consideração o reconhecimento dos conhecimentos explícitos e tácitos, entendendo que é impossível tornar evidente todos os aspectos da competência profissional. A dúvida passa a fazer parte do processo de decisão, inicialmente, na identificação dos componentes inconscientes envolvidos, e em seguida na análise do conhecimento explícito utilizado nesse processo. Essa abordagem requer o aprendizado de novas habilidades para o uso de diferentes processos para a tomada de decisão. Essas habilidades incluem a aplicação formal das regras da evidência ao avaliar a literatura. A PBE tem ajudado a definir novas estratégias e métodos didático-pedagógicos e a

divulgar outros anteriormente desenvolvidos (GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002; NOBRE; BERNARDO; JATENE, 2004).

As pesquisas científicas devem ser divididas de acordo com seu nível de evidência que, segundo Melnyk et al. (2005), podem variar de um a sete de acordo com os questionamentos da pesquisa como evidenciado na tabela 1.

**Quadro 1 - Classificação dos níveis de evidência.**

Nível	
I	Evidências oriundas de revisão sistemática ou meta-análise de todos relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou provenientes de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados.
II	Evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado.
III	Evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização.
IV	Evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados.
V	Evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos.
VI	Evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo.
VII	Evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.

**Fonte:** MELNYK et al., 2005.

No entanto, a hierarquia das evidências pode variar de acordo com a experiência clínica e a percepção do autor sobre os estudos (LACERDA et al., 2012). A exemplo disso, Stetler et al. (1998) propõe uma classificação com base nos seus estudos e prática clínica: meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados (nível 1), estudos individuais com delineamento experimental (nível 2), estudos quase experimentais (nível 3), estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa (nível 4), relatos de caso ou de experiência (nível 5), opiniões de especialistas (nível 6).

Portanto, a prática baseada em evidências é uma ferramenta infundável no vasto campo do conhecimento ainda em construção, além disso, é uma prova irrefutável para instrumentalizar ações e intervenções, bem como analisar e ter maior compreensão dos fenômenos em saúde (LACERDA et al., 2012).

## **3 MÉTODO**

### **3.1 Tipo de Estudo**

A revisão integrativa foi a escolha dos autores para estruturar o presente trabalho devido ao fato de ser um método de revisão mais amplo, permitindo incluir na análise estudos com diferentes abordagens metodológicas. Tem como finalidade analisar os estudos realizados sobre um assunto, sintetizar os resultados e construir uma conclusão a partir dos dados evidenciados (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009), permitindo a geração de novos conhecimentos (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

### **3.2 Critérios para a realização da revisão integrativa**

A revisão integrativa permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, gerando uma compreensão consistente e completa da temática. Para minimizar o viés, o estudo se dá pelo desenvolvimento de protocolos e procedimentos, sendo a pesquisa realizada em seis etapas (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

#### **Etapa 1: Identificação do tema e seleção do questionamento da revisão integrativa**

Nessa etapa é definido um problema, delineando o tema a ser abordado e formulando uma questão de pesquisa que apresente relevância para a prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). A definição da questão norteadora é a etapa mais importante. Através dela os descritores ou palavras-chave são definidos para, assim, coletar informações através da busca dos estudos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Dessa forma, ao se refletir sobre a epidemia recente das arboviroses Zika e chikungunya, formulou-se a seguinte questão norteadora: quais as principais complicações neurológicas e consequências que o ZIKV e o CHIKV podem gerar nos indivíduos acometidos?

#### **Etapa 2: Critérios para seleção da busca na literatura**

A escolha dos estudos é uma etapa muito importante, pois indica o poder de generalização e confiabilidade das conclusões. Sendo assim, omitir os critérios dos protocolos utilizados compromete a validade do estudo realizado (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE) e outros por intermédio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), que permite a realização de busca simultânea nas principais fontes nacionais e internacionais. Os descritores utilizados foram infecção pelo Zika vírus, infecção pelo Zika vírus/CO (complicações), febre de chikungunya, febre de chikungunya/CO, complicações neurológicas, manifestações neurológicas, neurologia, neurológico, sistema nervoso, gravidez, microcefalia, síndrome de Guillain-Barré, neuro-zika, neuro-chikungunya.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: período de publicação entre 2006 e 2016, com resumos e textos completos disponíveis nas bases utilizadas, cujo idioma estivesse em inglês ou português, que se referissem a manifestações neurológicas relacionadas à infecção pelo ZIKV e pelo CHIKV, em humanos.

Em relação ao vírus zika, no BVS, após usar como descritor nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH) infecção pelo zika vírus/CO foram encontrados 42 artigos, sendo selecionados 19 destes. Também foram utilizados como descritores, na busca avançada, infecção pelo zika vírus AND complicações neurológicas, sendo encontrados 2 artigos e selecionado somente 1. Além destes foram utilizados infecção pelo Zika vírus AND neurologia e infecção pelo Zika vírus AND manifestações neurológicas, não sendo obtidos resultados. Através das palavras infecção pelo zika vírus AND sistema nervoso, 8 artigos foram encontrados, e destes, 2 foram selecionados. Com os descritores infecção pelo zika vírus AND gravidez, encontrou-se 48 artigos. Destes, 5 já haviam sido selecionados e foram selecionados outros 6. Em outras buscas, utilizou-se infecção pelo zika vírus AND microcefalia, resultando em 70 artigos, dos quais 12 foram selecionados, e destes 6 já haviam sido selecionados. Também foram utilizados como descritores infecção pelo zika vírus AND síndrome de Guillain-Barré, sendo encontrados 20 artigos. Porém, havia 4 artigos que já haviam sido selecionados, sendo mais 1 artigo selecionado. Por fim, com o descritor neuro-zika foi encontrado 1 artigo, sendo este selecionado.

Em relação ao vírus Chikungunya, no BVS, após usar como descritor no DeCS/MeSH Febre de Chikungunya/CO foram encontrados 29 artigos, sendo selecionados 8 destes.



Também foram utilizados como descritores, na busca avançada, Febre de Chikungunya AND complicações neurológicas, sendo encontrados 2 artigos, mas nenhum foi selecionado. Além destes foram utilizados Febre de Chikungunya AND neurologia e Febre de Chikungunya AND manifestações neurológicas, não sendo obtidos resultados. Através das palavras Febre de Chikungunya AND sistema nervoso, 3 artigos foram encontrados, não sendo selecionado nenhum. Através das palavras Febre de Chikungunya AND neurológico, 2 artigos foram encontrados, e destes, 1 foi selecionado. Com os descritores Febre de Chikungunya AND gravidez, encontrou-se 21 resultados, sendo selecionados 6 artigos. Em outras buscas, utilizou-se Febre de Chikungunya AND Síndrome de Guillain-Barré, resultando em 7 artigos, dos quais 1 foi escolhido. Por fim, com o descritor neuro-chikungunya foi encontrado 1 artigo, sendo este selecionado.

### **Etapa 3: Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados**

Após avaliar títulos e resumos dos artigos encontrados na pesquisa descrita na etapa anterior, obtiveram-se 36 artigos referentes a complicações neurológicas relacionadas ao vírus zika e 17 artigos referentes a complicações neurológicas relacionadas ao vírus Chikungunya. Foi então realizada a análise quanto à adequação ao tema proposto pelos autores, através de leitura detalhada na íntegra destes artigos. Dessa forma, foram selecionados 10 artigos referentes ao ZIKV e 5 artigos referentes ao CHIKV.

### **Etapa 4: Avaliação e categorização dos estudos incluídos na revisão integrativa**

Nessa etapa são extraídos os dados dos artigos selecionados. Para isso, é necessária a utilização de um instrumento (ANEXO A) capaz de garantir que todas as informações importantes sejam extraídas, minimizando erros (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Os autores utilizaram um instrumento de coleta de dados validado por Ursi (2005) que contém informações como identificação do artigo original, instituição sede do estudo, tipos de publicação, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico.

Além disso, foi realizada uma matriz de síntese (ANEXO B) contendo as informações mais importantes dos artigos, após análise minuciosa com enfoque nos resultados encontrados. Um ponto levado em consideração foi o nível de evidência dos artigos. Sendo assim, é proposta uma hierarquia de classificação dos artigos de acordo com a Prática Baseada em Evidências, conforme o quadro 1.

**Etapa 5: Análise e interpretação dos resultados**

Foi realizada uma análise crítica completa dos artigos selecionados, considerando os critérios de inclusão. A partir disso, os resultados encontrados foram reunidos e sintetizados para serem expostos respondendo a questão norteadora do trabalho, tanto o que se encontrou em comum, quanto os dados discordantes. A partir de então, pode-se construir a discussão dos resultados.

**Etapa 6: Apresentação da síntese do conhecimento**

Corresponde a elaboração do documento que contemple as etapas percorridas pelos autores, evidenciando os principais resultados a partir da análise dos artigos. Sua importância se dá pelo impacto que pode produzir devido ao conhecimento gerado sobre o tema proposto (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A partir disso, os autores construíram as conclusões baseadas em uma análise crítica do que foi evidenciado nos resultados dos artigos.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Especificidades sobre os artigos analisados

Os quadros 2 e 3, feitos a partir da matriz de síntese, enumeram os artigos selecionados conforme títulos, objetivos, autores, ano de publicação e o nível de evidência.

O número de pacientes estudados nas pesquisas variou de 1 a 210, considerando diferentes idades.

Quanto à data das publicações, um artigo foi publicado em 2007, um em 2011, dois em 2014, um em 2015 e dez em 2016. Quanto aos idiomas encontrados, todos os artigos estão escritos em inglês.

Os artigos foram publicados nos seguintes periódicos: Arquivos de Neuro-Psiquiatria (1 artigo), Arquivos Brasileiros de Oftalmologia (1 artigo), The Lancet (3 artigos), The New England Journal of Medicine (3 artigos), Centers for Disease Control and Prevention (1 artigo), Europe's Journal on Infectious Disease Epidemiology Prevention and Control (1 artigo), Science (1 artigo), *PLOS Neglected Tropical Diseases* (1 artigo), Journal of the Association of Physicians of India (1 artigo), Archives Ophthalmology (1 artigo), The American Society of Tropical Medicine and Hygiene (1 artigo). Os artigos selecionados abrangem diversos assuntos da área médica como infectologia, neurologia, pediatria e obstetrícia, por exemplo.

O método utilizado nos quinze artigos foram ensaio clínico (nível II), estudo de Coorte (nível IV), estudo de caso-controle (nível IV), revisão sistemática (nível V), série de casos (nível V), relato de caso (nível VI), como evidenciado nos quadros 2 e 3. Percebe-se assim, a necessidade de mais estudos que possuam bons níveis de evidências, considerando, no caso da temática, que muitos trabalhos estão sendo realizados concomitantemente a esta pesquisa devido às atualizações constantes da temática em questão.

**Quadro 2– Especificidades sobre os artigos analisados do vírus Zika, quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.**

Autores	Título, Idioma e Periódico	Objetivo	Tipo de estudo	Nível de evidência
MÉCHARLES, S. et al., 2016 (Artigo 1)	Acute myelitis due to Zika virus infection / Inglês / The Lancet	Descrever um caso de mielite aguda em uma paciente de 15 anos com infecção prévia pelo vírus	Relato de Caso	VI

		Zika.		
RASMUSSEN, S. et al., 2016 (Artigo 2)	Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality / Inglês / The New England Journal of Medicine	Determinar a relação de causalidade e teratogenicidade da infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e o surgimento de anormalidades neurológicas em recém-nascidos, através dos critérios de Shepard.	Revisão Sistemática – narrativa	V
SCHULER-FACCINI, L. et al., 2016 (Artigo 3)	Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015 / Inglês / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	Avaliar a possível associação entre a microcefalia e a infecção pelo ZIKV a partir de um Estudo de Coorte publicado no Brasil em 2015.	Revisão Sistemática a partir de um Coorte Transversal	V
GARCEZ, P. et al., 2016 (Artigo 4)	Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids / Inglês / Science	Explorar as consequências da infecção pelo ZIKV durante a neurogênese a partir de células tronco neurais humanas cultivadas em laboratório.	Ensaio Clínico	II
DRIGGERS, R. W., et al., 2016 (Artigo 5)	Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities / Inglês / The new england journal of medicine	Documentar caso de gestante com vínculo epidemiológico e clínico com ZIKV, associado a transmissão vertical e ocorrência de microcefalia fetal.	Relato de caso	VI
BRASIL, P. et al., 2016 (Artigo 6)	Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection / Inglês / The Lancet	Documentar caso de uma mulher com infecção pelo ZIKV que desenvolveu síndrome de Gillain-Barré.	Relato de caso	VI
VENTURA, C. V. et al., 2016 (Artigo 7)	Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection / Inglês / Arquivos Brasileiros de Oftalmologia	Mostrar acometimento oftalmológico em neonatos diagnosticados com microcefalia associada a transmissão vertical do ZIKV.	Série de Casos	V
CAO-LORMEAU et al., 2016 (Artigo 8)	Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study / Inglês / The Lancet	Determinar a associação entre a síndrome de Guillain-Barré e infecção pelo vírus Zika na Polinésia Francesa.	Estudo de caso- controle	IV
MLAKAR, J. et al., 2016 (Artigo 9)	Zika Virus Associated with Microcephaly / Inglês / The New England Journal of Medicine	Avaliar associação entre ZIKV e a microcefalia através da autópsia de um feto.	Relato de caso	VI
ARAUJO, L. M.;	Guillain-Barré syndrome	A associação de ZIKV e	Revisão	V

FERREIRA, M. L. B.; NASCIMENTO, 2016 (Artigo 10)	associated with the Zika virus outbreak in Brazil / Inglês / Arquivos de Neuro-Psiquiatria	complicações neurológicas, principalmente a síndrome de Guillain-Barré (SGB).	sistemática de Série de Casos	
--	--	---	-------------------------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores. Base de dados BVS, 2006 a 2016.

**Quadro 3– Especificidades sobre os artigos analisados de Febre de Chikungunya, quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.**

Autores	Título, Idioma e Periódico	Objetivo	Tipo de estudo	Nível de evidência
GÉRARDIN, P. et al., 2014 (Artigo 11)	Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island / Inglês / PLOS - Neglected Tropical Diseases	Avaliar a relação do CHIKV e o atraso global do neurodesenvolvimento (GND).	Estudo de Coorte multicêntrico ambispectivo	IV
OEHLER, E. et al., 2015 (Artigo 12)	Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015 / Inglês / Europe's journal on infectious Disease epidemiology, Prevention and Control – Eurosurveillanc	Avaliar um grupo de 9 casos de Síndrome de Guillain-Barré durante uma epidemia de chikungunya na Polinésia Francesa.	Série de Casos	V
MAITY, P. et al., 2014 (Artigo 13)	A Case of ADEM Following Chikungunya Fever/ Inglês / Journal of the association of physicians of india	Avaliar complicação neurológica atípica relacionada ao CHIKV.	Relato de Caso	VI
MITTAL, A. et al., 2007 (Artigo 14)	Optic Neuritis Associated With Chikungunya Virus Infection in South India / Inglês / JAMA Ophthalmology	Relatar possível associação de alterações oftalmológicas e neurológicas com a infecção pelo CHIKV.	Série de Casos	V
CHUSRI, S. et al., 2011 (Artigo 15)	Short Report: Case Reports of Neuro-Chikungunya in Southern Thailand / Inglês / Am. J. Trop.	Mostrar casos de meningoencefalite e mieloneuropatia associadas ao CHIKV.	Relato de caso	VI

	Med. Hyg			
--	----------	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores. Base de dados BVS, 2006 a 2016.

#### 4.2 Evidências encontradas acerca das complicações neurológicas nos estudos avaliados

Para embasar a análise crítica das evidências encontradas nos trabalhos escolhidos, o quadro 4 relata as principais manifestações neurológicas encontradas nos estudos, seu diagnóstico e de que maneira foi confirmada a infecção pelo ZIKV ou pelo CHIKV.

O objetivo de identificar as principais manifestações neurológicas na metodologia dos artigos foi provar a relação de causalidade da infecção pelos vírus da Zika e da chikungunya, bem como avaliar a amplitude do espectro neurológico dessas doenças e alertar as entidades de saúde nacionais e internacionais sobre a importância de novos estudos científicos com melhores níveis de evidência, além da necessidade constante de uma profilaxia mais eficaz dessas patologias em destaque.

**Quadro 4 – Principais achados neurológicos.**

Artigo	Critério diagnóstico para Zika e/ou Chikungunya	Critério diagnóstico para Complicações Neurológicas	Manifestações Neurológicas
MERCHARLES, S. et al., 2016 (Artigo 1)	RT-PCR	Exame Clínico RNM LCR	Mielite Aguda
RASMUSSEN, S. et al., 2016 (Artigo 2)	Não aplicado no artigo	Não aplicado no artigo	Microcefalia e outras anomalias graves do cérebro, pele do couro cabeludo, alterações oculares e artrogripose
SCHULER-FACCINI, L. et al., 2016 (Artigo 3)	Não informado no artigo	Exame Clínico Tomografia Computadorizada Ultrassonografia	Microcefalia
GARCEZ, P. et al., 2016 (Artigo 4)	RT-PCR	Imunocitoquímica Microscopia Eletrônica	Alterações em Neuroesferas e Organoides Cerebrais
DRIGGERS, R.W. et al. 2016 (Artigo 5)	Exame clínico RT-PCR IgM/IgG sérico	Exame clínico Ultrassonografia fetal RNM Autópsia fetal	Microcefalia
BRASIL, P. et al. 2016 (Artigo 6)	Exame clínico PCR	Exame clínico LCR RNM Eletromiograma	Síndrome de Guillain-Barré

		Classificação de Brighton	
VENTURA, C. V. et al., 2016 (Artigo 7)	Exame clínico	Exame clínico Comprimento de circunferência occipitofrontal TC Teste de Hirschberg Refração sob cicloplegia Oftalmoscopia Imagem de ângulo amplo	Microcefalia
CAO-LORMEAU et al., 2016 (Artigo 8)	RT-PCR e IgM/IgG pelo método ELISA	Exame Clínico Eletroneuromiografia LCR	Síndrome de Guillain-Barré
MLAKAR, J. et al., 2016 (Artigo 9)	RT-PCR	Ultrassonografia Imunofluorescência indireta Microscopia eletrônica	Microcefalia Calcificações cerebrais Hidrocefalia e ventriculomegalia Agiria
ARAUJO, L. M.; FERREIRA, M. L. B.; NASCIMENTO, 2016. (Artigo 10)	Não informado no artigo	Exame Clínico Classificação de Brighton	Síndrome de Guillain-Barré e Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM)
GERARDIN, P. et al., 2014 (Artigo 11)	RT-PCR e IgM pelo método ELISA	Exame Clínico Escala Revisada Brunet-Le'zine (RBL) RNM	Atraso global no neurodesenvolvimento
OEHLER, E. et al., 2015 (Artigo 12)	RT-PCR e IgM/IgG pelo método ELISA	Exame Clínico Eletroneuromiografia RNM LCR	Síndrome de Guillain-Barré
MAITY, P. et al. 2016 (Artigo 13)	Exame clínico IgM pelo método ELISA	Exame clínico RNM LCR	Encefalomielite Desmielinizante Aguda (ADEM)
MITTAL, A. et al. 2007 (Artigo 14)	Exame clínico IgM pelo método ELISA	Exame clínico Escala de acuidade visual de Snellen Oftalmoscopia indireta Teste de Ishihara Teste do campo visual Potenciais visuais evocados RNM TC	Neurite óptica
CHUSRI, S. et al. 2011 (Artigo 15)	Exame clínico IgM pelo método Inibição de Hemaglutinação (IH) no LCR e sérico	Exame clínico LCR RNM RT-PCR	Meningoencefalite Mieloneuropatia

**Fonte:** Elaborado pelos autores. Base de dados BVS, 2006 a 2016.

### 4.3 Evidências da infecção pelo vírus Zika

Para Ventura et al. (2016), Driggers et al. (2016) e Schuler-Faccini et al. (2016) a microcefalia representa a principal complicação neurológica associada a infecção vertical pelo ZIKV, de maior gravidade quando adquirida precocemente (GARCEZ et al., 2016; MLAKAR et al., 2016), culminando com uma série de consequências irreversíveis no tocante ao desenvolvimento neuropsicomotor de crianças acometidas. A segunda complicação atípica mais relatada na literatura consiste na Síndrome de Guillain-Barré corroborando Brasil et al. (2016) e Cao-Lormeau et al. (2016), seguida por outros acometimentos ainda mais raros (ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016; VENTURA et al., 2016).

De acordo com Ventura et al. (2016), a fisiopatologia do acometimento neurológico associado ao ZIKV se dá através de resposta a intensa reação inflamatória ao vírus, o que culmina com os achados neurológicos. Ao se considerar dados histopatológicos, análises de microscopia de tecido cerebral infectado pelo ZIKV mostraram altas taxas de apoptose acometendo o córtex. Também há importante infiltração macrofágica com perda de volume axonal extensa (DRIGGERS, et al., 2016; GARCEZ, et al., 2016).

Em relação à microcefalia, o diagnóstico pode ser feito a partir da análise do perímetro cefálico que, em crianças normais, não deve ser inferior a dois, ou mais desvios-padrão para o sexo e a idade correspondentes. Esta condição não possui tratamento e representa sequela neurológica permanente nos neonatos acometidos (MLAKAR et al., 2016; VENTURA et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). Segundo Driggers et al. (2016), o período de latência entre a infecção do cérebro fetal pelo ZIKV e a detecção de microcefalia e calcificações cerebrais nos exames de imagem é bastante prolongado.

Mlakar et al. (2016) reforçam essa importante relação entre a infecção pelo ZIKV e anormalidades neurológicas, como a microcefalia, no primeiro trimestre da gestação. Para Driggers et al. (2016) e Ventura et al. (2016), o aumento do risco de transmissão vertical do ZIKV observado nos surtos, principalmente no Brasil, pode estar associado a uma maior incidência dos casos de microcefalia.

Rasmussen et al. (2016) contribuíram, consideravelmente, para o estabelecimento de relação de casualidade mais consistente da infecção pelo ZIKV com o surgimento de anormalidades neurológicas quando os fetos são expostos durante a gravidez, a partir da utilização de critérios avaliativos do potencial de patogenicidade viral.

Duas abordagens foram usadas para identificar potenciais teratógenos: a identificação de uma combinação entre uma exposição rara e um defeito raro e o uso de dados



epidemiológicos para confirmar a associação. De acordo com os sete Critérios de Shepard (ANEXO C), a causalidade é estabelecida quando os critérios 1, 3 e 4 juntos ou os critérios 1, 2 e 3 juntos são cumpridos. Os últimos três critérios são úteis se estiverem presentes, mas eles não são considerados como sendo essenciais (RASMUSSEN et al., 2016).

O primeiro critério atesta que uma exposição comprovada para um determinado agente deve ocorrer em um momento crítico durante o desenvolvimento pré-natal, sendo obedecido com base nos relatos de casos, séries de casos e estudos epidemiológicos de microcefalia (RASMUSSEN et al., 2016). O momento da infecção pelo ZIKV associado à microcefalia e às calcificações intracranianas graves parece ser no primeiro trimestre ou no início do segundo (BRASIL et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016).

O segundo critério de Shepard exige que dois estudos epidemiológicos de alta qualidade apoiem a associação, não sendo obedecido em virtude da não existência de tais estudos que pudessem satisfazer esse critério (RASMUSSEN et al., 2016).

O terceiro critério determina uma delimitação de casos clínicos com a descoberta de um defeito específico ou síndrome, sendo cumprido a partir de estudos nos quais os fenótipos de fetos e recém-nascidos com infecção congênita pelo vírus Zika foi bem caracterizado, incluindo microcefalia, bem como outras anomalias cerebrais, além de alterações oculares e da artrogripose (CALVET et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; VENTURA et al., 2016; MIRANDA-FILHO et al., 2016; MELO et al., 2016).

O quarto critério se refere ao relato de associação entre uma exposição rara e um defeito raro, o qual foi obedecido através da descrição de casos de fetos e recém-nascidos com microcefalia congênita, um defeito raro, que nasceram de mulheres com períodos breves de viagens para países com transmissão endêmica pelo ZIKV (DRIGGERS et al., 2016; MEANEY-DELMAN et al., 2016; MLAKAR et al., 2016).

Rasmussen et al. (2016) afirma que a satisfação dos critérios 1, 3 e 4 de Shepard, é prova suficiente de que o ZIKV é um agente teratogênico. Sugerindo ainda que existe evidência acumulada suficiente para inferir uma relação causal entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia e outras graves anormalidades cerebrais.

Em Driggers et al. (2016), foi relatado o caso de uma gestante de 33 anos com infecção pelo ZIKV por volta das 11 semanas de gestação, cujo feto evoluiu com decréscimo da circunferência craniana e o RNA viral foi detectado no sangue materno e no feto, principalmente em tecido cerebral fetal. Também foram isoladas partículas virais da placenta e do cordão umbilical. O exame ultrassonográfico fetal realizado com 19 semanas de gestação

mostrou anatomia intracraniana anormal com aumento dos espaços extra-axiais, dilatação ventricular e agenesia de corpo caloso. A gravidez foi interrompida com 21 semanas.

Igualmente, Schuler-Faccini et al. (2016) demonstraram a importante associação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia a partir de um estudo de Coorte envolvendo 37 recém-nascidos com microcefalia nascidos entre agosto e outubro de 2015 em 8 estados brasileiros. Todas as crianças possuíam circunferência cefálica diminuída e todas as mães tinham morado ou visitado áreas endêmicas durante a gravidez. Dois neonatos foram excluídos, uma vez que um deles apresentou microcefalia autossômica recessiva e o outro havia sido infectado pelo citomegalovírus.

Além disso, Schuler-Faccini et al. (2016) demonstrou que 25 (71%) crianças tiveram microcefalia grave, sendo que 17 (49%) tiveram pelo menos uma anormalidade neurológica. Foram realizados exames de neuroimagem de 27 crianças, onde se observou um padrão consistente de calcificações cerebrais difusas, semelhante às descritas em Rasmussen et al. (2016) e Maklar et al. (2016), principalmente em região periventricular, parênquima cerebral, áreas do tálamo e nos gânglios da base. Essa alteração radiológica foi relacionada à migração anormal de células, como na lisencefalia e na paquigiria, em aproximadamente um terço dos casos. Aumento ventricular secundário à atrofia cortical e subcortical foi relatado em 11 neonatos (31% dos casos), o que sugere lesão cerebral intrauterina aguda, indicando decréscimo do crescimento cerebral, embora pele e couro cabeludo não tenham sido afetados. Quatro crianças (11%) apresentaram artrogripose. Todos os 35 recém-nascidos do estudo em questão tiveram os diagnósticos de sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples excluídos por métodos sorológicos.

Alguns casos de microcefalia relacionada ao ZIKV documentados também apresentam alterações oftalmológicas. Em um estudo nacional, 10 gestantes foram acompanhadas entre maio e dezembro de 2015. Sete destas apresentaram sintomas compatíveis com ZIKV, sendo que seis delas estavam no primeiro trimestre gestacional. Todos os dez neonatos apresentaram microcefalia por transmissão vertical do ZIKV confirmada por técnica de PCR. Exames de tomografia computadorizada evidenciaram calcificações cerebrais, semelhantes àquelas em Schuler-Faccini et al. (2016) e Rasmussen et al. (2016), em todos as crianças. As mães não apresentavam nenhuma alteração ocular. Os achados oftalmológicos nos dez neonatos foram alterações maculares em 15 olhos e alterações do nervo óptico em nove olhos, com hipoplasia óptica e sinal do duplo-anel, além de palidez. Todos os outros diagnósticos diferenciais foram excluídos (VENTURA et al., 2016).

Driggers et al. (2016) cita um estudo prospectivo recente que mostrou anormalidades na ultrassonografia fetal em 12 de 42 mulheres com infecção pelo ZIKV documentada durante a gestação. Cerca de 17% dos fetos apresentaram microcefalia, calcificações cerebrais e atrofia cortical, sugerindo tropismo viral pelo sistema nervoso. (MAKLAR et al., 2016). Mécharles et al. (2016) reforça que a presença do vírus do LCR representa forte indícios do caráter neurotrópico do vírus. Outros flavivírus já tiveram seu neurotropismo bem documentado e estudado, como a Dengue e o vírus do Nilo Ocidental (LARIK et al., 2012; ALI et al., 2005).

Em Garcez et al. (2016) demonstrou-se alterações em células neurológicas após ação do ZIKV. Um ensaio clínico foi realizado a partir de células-tronco humanas com crescimento semelhante a organóides cerebrais e neuroesferas. Após exposição ao vírus, comparou-se a evolução e desenvolvimento das células com aquelas não expostas, sendo simulada a neurogênese do cérebro do feto humano. Após 6 dias de cultivo das neuroesferas, observou-se núcleos apoptóticos, também descritos em Driggers et al. (2016), alterações morfológicas e ultraestruturais nucleares e mitocondriais, o que caracterizou morte celular em todas as neuroesferas infectadas pelo ZIKV. Diversas neuroesferas infectadas não sobreviveram após o terceiro dia de cultivo. Após 11 dias de estudo, observou-se redução da área média de crescimento dos organóides expostos ao vírus em 40%.

Os resultados demonstram que a infecção pelo ZIKV induz a morte celular, interrompendo a formação de neuroesferas, além de reduzir o crescimento de organóides cerebrais. Estes modelos simulam o primeiro trimestre do desenvolvimento fetal do cérebro, indicando que a infecção nesta faixa de idade gestacional pode resultar em danos neurológicos graves (GARCEZ et al., 2016).

Buscando estabelecer relação efetiva entre o aumento na incidência dos casos de microcefalia no Brasil nos surtos de 2015 e a transmissão vertical do ZIKV, Mlakar et al. (2016) publicaram um relato onde foi realizada a autópsia de um feto de 32 semanas com microcefalia após interrupção da gravidez.

Uma gestante, após viagem ao nordeste do Brasil, retornou para a Europa onde realizou ultrassonografia com 32 semanas de gestação, cujo resultado permitiu a visualização de retardo de crescimento intrauterino, placenta com inúmeras calcificações, perímetro cefálico abaixo do segundo percentil para a gestação (microcefalia), ventriculomegalia moderada, diâmetro transcerebelar abaixo do segundo percentil e diversas áreas de calcificação no cérebro (MLAKAR et al., 2016).

Uma autópsia do feto e estudo da placenta foram realizados 3 dias após o término da gravidez, com amostras satisfatórias, constituídas por placenta, pulmões, coração, pele, baço, timo, fígado, rins e córtex cerebral com o uso de um kit de purificação de RNA *TRIzol Plus* (MLAKAR et al., 2016).

O exame macroscópico do SNC revelou microcefalia em virtude do peso total do cérebro reduzido, além de fissuras sylvianas abertas e algumas áreas de agiria. Hidrocefalia ventricular, calcificações corticais e subcorticais difusas também foram achados evidentes. O exame microscópico revelou calcificações em toda a extensão de alguns neurônios corticais e na substância branca, gerando invaginações esparsas de áreas corticais. A imunofluorescência indireta mostrou uma reação granular intracitoplasmática em estruturas neuronais lesionadas, o que sugere possível localização do vírus em neurônios (MLAKAR et al., 2016).

Resultados da investigação microbiológica positivos para ZIKV foram obtidos através do método RT-PCR, apenas na amostra de cérebro fetal, onde partículas de RNA viral foram detectados. Além disso, todas as amostras da autópsia foram testadas em ensaio de RT-PCR e mostraram-se negativas para outros flavivírus e micro-organismos (MLAKAR et al., 2016).

Para Mlakar et al. (2016) a ausência de alterações patológicas em quaisquer outros órgãos fetais além do cérebro sugere um forte neurotropismo relacionado ao ZIKV. Além disso, a localização do sinal de imunofluorescência e a aparência morfológica das calcificações corroboram a existência do vírus no tecido neuronal (MECHARLES et al., 2016).

Já a SGB representa uma polirradiculoneuropatia aguda, imunomediada que ocorre geralmente após infecções virais e bacterianas secundárias, podendo ocasionar paralisia aguda, subaguda ou flácida (CAO-LORMEAU et al., 2016). O risco de SGB aumenta com a idade e os homens são mais comumente acometidos (MCGROGAN et al., 2008), como pode ser evidenciado pela idade média dos pacientes com SGB de 42 anos, além de 31 (74%) serem homens no estudo de Cao-lormeau et al. (2016).

A incidência de SGB no Brasil tem aumentado após o surto ZIKV. Entretanto, não é claro até este momento o impacto da ZIKV na ocorrência de novos casos de SGB, visto que esta síndrome pode ser secundária a outros eventos infecciosos ou imunológicos, assim como a outras arboviroses como a dengue. A estimativa é que a incidência de SGB aumentou 5 vezes desde 2015, necessitando de dados mais precisos para corroborar esta hipótese (ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016).

A função motora na SGB é geralmente afetada, iniciando distalmente e progredindo de maneira proximal após até 4 semanas do início dos sintomas. Os pacientes têm fraqueza

generalizada, arreflexia e grau variável de distúrbios sensoriais e envolvimento de nervos cranianos (MCGROGAN et al., 2009). Tais achados são evidenciados por Cao-lormeau et al. (2016) a partir do relato de sintomatologia clínica, no momento da admissão hospitalar, caracterizada por fraqueza muscular generalizada (74%), incapacidade de deambulação (44%) e paralisia facial (64%).

Achados clínicos comuns e bem semelhantes aos previamente citados são observados em Brasil et al. (2016) a partir da descrição de um caso de uma mulher de 24 anos com quadro gripal, cuja evolução consistiu em perda progressiva da força em membros inferiores e na ausência de reflexos tendinosos, além de diminuição da sensibilidade ao toque em membros inferiores. Não havia sinais de meningismo. Após 41 dias de seguimento, o único sintoma mantido era a cefaleia. Na confirmação diagnóstica, o exame de PCR viral para Zika vírus foi positivo no sangue, LCR, saliva e urina da mulher em questão.

O caso descrito por Brasil et al. (2016) foi classificado como estágio III utilizando classificação de Brighton (ANEXO D), baseando-se apenas em parâmetros clínicos. Esta classificação é simples de aplicar e útil para o fácil reconhecimento da SGB, dividindo em três níveis de certeza diagnóstica com base nos principais sintomas clínicos evidenciados (ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016).

Durante um surto de infecção pelo Zika vírus entre novembro de 2013 e fevereiro de 2014, na Polinésia Francesa, foi realizado um estudo com pacientes que apresentaram síndrome de Guillain-Barré. Esse estudo foi o primeiro a avaliar o papel da infecção pelo vírus Zika em um grande número de pacientes com a SGB (CAO-LORMEAU et al., 2016).

Para o estudo foram avaliados um grupo caso e dois grupos controles. O grupo caso foi representado por 42 pacientes com a SGB. Os pacientes controle eram da mesma idade e sexo daqueles diagnosticados com SGB isolada, sem associação com nenhuma doença febril (grupo controle 1 com n = 98) e pacientes com Zika e sem sintomas neurológicos (grupo controle 2 com n = 70) (CAO-LORMEAU et al., 2016).

No trabalho de Cao-lormeau et al. (2016) 39 pacientes (93%) tinham proteinorraquia na punção lombar, 16 pacientes (38%) foram internados em unidades de cuidados intensivos e 12 (29%) necessitaram de assistência respiratória. Todos os casos de SGB receberam tratamento com imunoglobulinas e em um caso (2%) foi necessária realização de plasmaférese. Nenhum óbito foi registrado.

A infecção por vírus Zika foi negativa, pelo resultado de RT-PCR, em todos os 41 pacientes testados no grupo de SGB, corroborando as observações clínicas, notadamente a ausência de febre, o que sugere que o grupo de SGB já não era virêmico na admissão

hospitalar. Cerca de 98% dos pacientes com a síndrome de Guillain-Barré tinham anticorpos IgM ou IgG contra ZIKV, sendo que 39 destes (93%) com SGB tinham IgM positivo e 37 (88%) experimentaram uma doença transitória cerca de 6 dias antes do aparecimento de sintomas neurológicos, sugerindo infecção recente pelo ZIKV (CAO-LORMEAU et al., 2016).

Os pacientes com a SGB tiveram achados eletrofisiológicos com alterações da condução distal dos nervos motores, que explicam a fraqueza neuromuscular. Esse fato sugere quadro compatível com neuropatia axonal motora aguda, com recuperação mais rápida do que normalmente observado na SGB típica. Dos pacientes acometidos, 24 (57%) foram capazes de andar sem ajuda após 3 meses de alta hospitalar (CAO-LORMEAU et al., 2016).

Entre os mecanismos moleculares que contribuem para a patogênese da SGB, uma ampla gama de anticorpos IgG anti-glicolipídios (GA1) tem sido descrita (RINALDI; WILLISON, 2008). No estudo em questão encontrou-se menos de 50% dos soros dos pacientes do grupo caso com uma resposta autoimune significativa contra glicolipídios, incluindo ganglicosídeos ou complexos glicolipídicos. Isso sugere a ausência de mimetismo antigênico entre antígenos do vírus Zika e GA1 nestes pacientes com SGB, lançando dúvidas sobre a relevância do anticorpo anti-GA1 e seu papel na patogênese da neuropatia, podendo a doença ter etiologia distinta através de outros autoanticorpos ou fatores neurotóxicos desconhecidos (CAO-LORMEAU et al., 2016).

Em relação ao Brasil, em 23 de maio de 2015, o neurologista Mario Emilio Dourado foi o primeiro a relatar 7 casos de SGB precedidas de sintomas sugestivos de infecção ZIKV em Natal, no Estado do Rio Grande do Norte. Em julho de 2015, no Estado de Pernambuco, outros 6 casos com complicações neurológicas associadas à ZIKV foram descritos, sendo 4 casos de SGB e 2 de encefalomielite aguda disseminada (ADEM), com 1 caso confirmado por análise sorológica e 5 casos por análise do LCR (ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016).

Mécharles et al. (2016) também relataram uma associação pouco comum entre a infecção pelo vírus Zika e o surgimento de mielite aguda numa paciente de 15 anos que internou-se após quadro agudo de dor nas costas, parestesia no lado esquerdo de seu corpo e fraqueza no braço esquerdo. Após realização de exames, apresentou altas concentrações do vírus no soro, urina e LCR pelo método de RT-PCR. Apresentou ainda edema medular em nível de coluna torácica em RNM. A paciente apresentou evolução satisfatória do quadro após tratamento com metilprednisolona 1 g por dia durante 5 dias (MECHARLES et al., 2016).

#### 4.4 Evidências da infecção pelo vírus Chikungunya

Em relação às manifestações neurológicas descritas em associação a infecção pelo CHIKV, destacam-se as encefalites em Chusri et al. (2011), a neurite óptica em Mittal et al. (2007), SGB em Oehler et al. (2015), o atraso global do neurodesenvolvimento (GND) e a microcefalia em Gerardin et al. (2014) e a ADEM em Maity et al. (2014), sendo a encefalite a mais comum forma de envolvimento neurológico da chikungunya, caracterizando-se sintomas como rebaixamento de sensório, desmaios, distúrbios da fala e alterações sensitivas e motoras (CHUSRI et al., 2011).

O rash cutâneo eritematoso ou maculopapular aparece em cerca de 25-39% dos casos de neuro-chikungunya, sendo infrequente nas outras encefalites virais. No geral, essas manifestações são bastante atípicas, com poucos trabalhos acerca do tema disponíveis atualmente, embora tenha aumentado consideravelmente em virtude dos surtos de chikungunya cada vez mais frequentes (CHUSRI et al., 2011).

Oehler et al. (2015) relataram uma série de casos a fim de demonstrar o crescimento, em aproximadamente quatro a nove vezes, na incidência da SGB durante uma epidemia de chikungunya na Polinésia Francesa entre outubro de 2014 e março de 2015. Foram admitidos nove pacientes com critérios clínicos para SGB em um hospital terciário nessa cidade. Os pacientes foram internados e investigados por um período de oito dias, em média, após o início dos sintomas de infecção pelo CHIKV.

Segundo Oehler et al. (2015), déficit sensitivo nos membros inferiores, evoluindo para os membros superiores, foi relatado em oito pacientes, sendo que um destes só apresentou diplegia facial isolada. Sete pacientes apresentaram sinais de envolvimento de nervos cranianos, paralisia facial, disfonia, disartria ou disfagia. Oito pacientes tinham anticorpos IgM e IgG reagentes, pelo método ELISA, contra CHIKV e no único não reagente foi encontrado RT-PCR positivo para RNA de CHIKV. Entre sete pacientes que apresentavam envolvimento de nervos cranianos, a ressonância magnética mostrou sinais de neurite dos nervos faciais em dois pacientes e neurite dos nervos trigêmeos e faciais à esquerda em um paciente.

Além disso, foi realizada eletroneuromiografia, após cerca de 7 dias do início dos sintomas neurológicos, em todos os nove pacientes demonstrando um prolongamento significativo das latências distais com redução das amplitudes motoras distais. Todos os pacientes foram submetidos a uma punção lombar, que foi realizada 6 dias após o início do

quadro, evidenciando proteinorraquia e glicose normal em todos os casos (OEHLER et al., 2015).

Oehler et al., (2015) relatam ainda que todos os pacientes evoluíram bem após tratamento com imunoglobulina humana, mas que em períodos de epidemia por CHIKV deve-se ter SGB como um importante diagnóstico diferencial para casos de distúrbios neurológicos.

Gerardin et al. (2014) publicaram o primeiro trabalho sobre GND em crianças acompanhadas do nascimento até dois anos de idade. Os recém-nascidos foram selecionados de duas maneiras: filhos de mulheres grávidas que frequentavam as principais maternidades da Ilha de Reunião, entre 15 de abril e 16 de novembro 2006 ou identificados, retrospectivamente, a partir de casos de infecção neonatal pelo CHIKV antes de abril de 2006 nas principais maternidades da Ilha de Reunião.

Após a seleção dos casos, a infecção perinatal pelo CHIKV foi identificada nos filhos de mães infectadas durante a gravidez através do método de RT-PCR e/ou pela presença do anticorpo IgM pelo método ELISA. Sendo por fim definidas como expostas e infectadas (EI). As crianças filhas de mãe soropositivas que apresentaram testes específicos para infecção pelo CHIKV negativos foram classificadas como expostas e não infectadas (UE). Enquanto os neonatos nascidos de mães soronegativas compuseram o grupo de não expostos e não infectados (UU) (GERARDIN et al., 2014).

Outras condições diagnosticadas por meio de triagem materna obrigatória como toxoplasmose, rubéola, sífilis, vírus da Hepatite B, citomegalovírus ou síndrome alcoólica fetal foram evidentemente excluídas da análise. Os bebês foram examinados por pediatras a cada seis meses até a idade de dois anos. Medidas do resultado das funções cognitivas de crianças participantes do estudo coorte foram avaliadas em torno de seu segundo aniversário usando a escala Revisada Brunet-Le'zine (RBL), uma ferramenta que avalia o desenvolvimento psicomotor infantil precoce em quatro áreas do neurodesenvolvimento: movimento e postura, coordenação, linguagem e sociabilidade (GERARDIN et al., 2014).

Foi utilizado um coeficiente global de desenvolvimento médio (DQ), onde as crianças eram consideradas normais quando DQ era superior a 85. As crianças com disfunção cognitiva tiveram o atraso global no neurodesenvolvimento dividido em moderado (DQ = 70-85) e grave (DQ < 70) (GERARDIN et al., 2014).

Entre 15 de abril e 2 de agosto de 2016, foram selecionadas 168 crianças (71 UU, 71 EU e 36 EI). Destas, foram selecionadas 142 como controle não pareados por meio dos testes de RBL e 36 recém-nascidos para o Coorte. Em geral, o escore DQ e a taxa de GND (DQ < 85) em crianças UU não eram diferentes daquelas observadas em crianças da UE, portanto, as



crianças da UE e UU foram agrupadas em conjunto para análise dos escores DQ e funções neurocognitivas. Ao final, pontuações DQ globais foram menores em crianças infectadas do que entre os pares não infectados (UE ou UU) (GERARDIN et al., 2014).

As pontuações DQ e os atrasos mentais após a realização dos testes RBL foram mensuradas, em média, aos 21 meses de idade dentro de prazos estreitos para os três grupos de neonatos. Os respectivos intervalos foram: 18,3 a 27 meses em crianças UU, 19,4 para 26,8 meses em crianças da UE, de 15,8 para 26,7 meses em crianças EI (GERARDIN et al., 2014).

De acordo com Gerardin et al. (2014), metade das crianças infectadas teve um GND. Contudo, quando se consideram habilidades específicas separadamente, a disfunção no desenvolvimento neurológico foi identificada em 73,9% das crianças infectadas, sendo as áreas mais afetadas ( $DQ \leq 85$ ), coordenação e linguagem ( $n = 19$ ), sociabilidade ( $n = 12$ ), movimento/postura ( $n = 9$ ). daquelas que poderiam ser avaliadas pelo teste de RBL, 75,0% das crianças com história de encefalopatia por CHIKV tiveram um GND (50% moderada, 25% severa) em comparação com 38,1% das crianças que se apresentaram com um quadro denominado de “prostração leve”. Foi evidenciado que crianças infectadas eram mais propensas a desenvolver GND (IRR bruto 3,31, 95% IC 1,97-5,54), independentemente da apresentação clínica (prostração: IRR bruto 2,44, 95% IC 1,24-4,81; encefalopatia: IRR bruto 4,92, IC 95% 2,86-8,42).

As crianças UE apresentaram escores DQ semelhantes a filhos UU e a exposição materna a CHIKV durante a gravidez não teve impacto nas performances neurocognitivas dessas crianças até os dois anos de idade (GERARDIN et al., 2014).

Este estudo longitudinal mostrou ainda melhora no quadro geral de crianças não-graves. As lesões persistentes (microcefalia, áreas dispersas de edema citotóxico, atrofia de substância branca e estreitamento do corpo caloso) foram observadas através de exames de neuroimagem em cinco crianças com encefalopatia, dos quais quatro tinham microcefalia (GERARDIN et al., 2014).

O estudo de Coorte CHIMERE fornece a primeira avaliação das funções cognitivas de crianças infectadas por transmissão materno-fetal do CHIKV no nascimento, em média, 21 meses após a infecção. No geral, as crianças infectadas exibem habilidades cognitivas mais pobres do que seus pares não infectados, como evidenciado pela menor pontuação DQ globais e diminuição das habilidades cognitivas específicas, sendo a infecção pelo CHIKV um preditor independente para GND, demonstrando ainda que a microcefalia está definitivamente associada entre a infecção pelo CHIKV e o GND (GERARDIN et al., 2014).

Maity et al. (2014), observaram associação raríssima entre CHIKV e ADEM (encefalomielite desmielinizante). Nesse trabalho uma mulher de 26 anos apresentou quadriplegia, dor cervical e retenção urinária dolorosa. O exame do líquido cefalorraquidiano mostrou pleocitose com predomínio linfocitário, proteinorraquia e glicose normal. Na ressonância magnética observou-se sinal alterado em lesões na substância branca e região frontoparietal direita, bem como no pedúnculo cerebelar. O IgM para CHIKV foi reagente. O tratamento foi realizado com corticoterapia.

Em trabalho retrospectivo, Chusri et al. (2011) constataram que as complicações neurológicas são uma das principais causas de aumento da morbimortalidade, sendo a maior causa de morte associada ao CHIKV. Foram analisados 1018 casos de chikungunya internados em um hospital da região, durante os surtos no sudeste tailandês entre 2008 e 2009, dos quais 2 pacientes apresentaram meningoencefalite e outro mieloneuropatia.

No estudo de Chusri et al. (2011), uma mulher de 27 anos apresentou poliartralgia e rebaixamento de consciência, além de hipersinal em ambos os lobos temporais e sem captação adequada de contraste na ressonância magnética de crânio. O líquido cefalorraquidiano, após 8 dias do início dos sintomas, apresentava culturas negativas, pleocitose, 51 mg/dl de glicose, 70 mg/dl de proteínas, além de IgM para CHIKV positivo. Um segundo paciente, homem de 85 anos, apresentou sintomas extrapiramidais, atrofia cerebral difusa e hipersinal da substância branca periventricular na ressonância magnética de crânio. As titulações séricas de IgM para CHIKV foram de 1:20 para 1:2560, cerca de 13 dias após o início dos sintomas. O último paciente desse relato, uma mulher de 44 anos apresentou febre, poliartralgia, rash cutâneo e fraqueza proximal progressiva de membros associada a disfonia, além de alterações de nervo facial. As sensações de dor e propriocepção estavam intactas. Houve indícios de neuropatia periférica sensorial e motora, o que caracteriza doença desmielinizante. Foi visto hipersinal em T2 à direita no lobo occipital e entre C4 e C5 na medula espinal. O estudo do líquido cefalorraquidiano mostrou acelularidade, proteinorraquia e glicose de 85 mg/dL. O IgM para CHIKV foi detectado no líquido cefalorraquidiano, apesar do PCR-RT na pesquisa do RNA viral ter sido negativo. Houve melhora expressiva após tratamento com imunoglobulina, caracterizando a encefalite tardia.

Existem dois tipos de neuropatia associada ao CHIKV descritas: a precoce e a tardia. Na precoce, os sintomas se iniciam em poucos dias e tem baixa regressão após plasmaférese e imunoglobulina. Já a tardia ocorre cerca de 1 a 3 semanas após o início dos sintomas, sendo mais típica de síndrome de Guillain-Barré e responde muito bem ao tratamento, o que sugere

se tratar mais de um processo imunopatológico do que uma invasão viral direta (CHUSRI et al., 2011).

Outro exemplo de complicação descrito é a neurite óptica. Em uma série observacional de casos, em um total de 14 pacientes com chikungunya, observou-se que 19 olhos (de um total de 28 olhos) apresentaram acometimento de nervo óptico, como papilite, neurite retrobulbar, neurite retroquiasmática e neuroretinite. O mecanismo fisiopatológico exato ainda é desconhecido. Em um indivíduo houve paralisia facial e hemiparesia esquerda associada. Cerca de 10 pacientes evoluíram com recuperação parcial ou completa da visão após corticoterapia (MITTAL, et al., 2007).

Em raros casos relatados, foi ainda descrito a presença de meningoencefalite em poucos pacientes com chikungunya no primeiro surto indiano ocorrido em 1972 e também no surto ocorrido na Ilha Reunião entre 2005 e 2006 (MITTAL et al., 2007).

#### **4.5 Síntese do conhecimento acerca das principais complicações neurológicas secundárias a infecção pelo ZIKV e pelo CHIKV**

As manifestações neurológicas tem se mostrado como importantes achados clínicos em diversos países do mundo, como Brasil e Polinésia Francesa, durante períodos de epidemia das arboviroses, principalmente os vírus Zika e chikungunya. Dentre os artigos analisados, percebe-se a presença disseminada desses vírus pelos continentes como América do Sul, Ásia, América Latina e Europa.

Entretanto, os resultados encontrados nessa revisão integrativa podem ser questionados, considerando, principalmente, a inexistência de desenhos metodológicos de forte evidência. Tem sido um grande desafio desvendar completamente o espectro clínico dessas doenças sobre o sistema nervoso e firmar de vez a relação de casualidade entre essas doenças e as anormalidades neurológicas, apontando a necessidade de que sejam idealizadas investigações com amostras maiores e métodos de forte evidência, para a maior segurança na tomada de decisões e no seguimento dos pacientes em apreço.

É provável que a rápida disseminação do ZIKV e CHIKV por todo o mundo seja um forte impulso para a investigação em colaboração sobre as propriedades biológicas dos vírus, particularmente o risco neurotrópico e as infecções teratogênicas causadas pelos vírus que colocam uma grande carga emocional e econômica para a sociedade.

Embora as evidências nos estudos tenham variado, do nível de evidência II a VI, os resultados não foram discordantes entre si. As diferentes manifestações neurológicas

apresentadas nos estudos demonstraram a importância de estudar e entender completamente a fisiopatologia e a amplitude desses vírus sobre o sistema nervoso.

Os estudos aqui analisados evidenciaram altas taxas de microcefalia e da Síndrome de Guillain-Barré, estando a primeira associada principalmente a infecção congênita pelo ZIKV. Reafirmando a importância de estar atento a esses diagnósticos em épocas de epidemia, principalmente nos grupos de alto risco como as gestantes. Adicionalmente, a quantidade e a variedade de manifestações neurológicas encontradas, relatadas pelos pacientes, podem diferir das observadas nos grandes estudos epidemiológicos, o que reitera a importância de conhecer melhor essas doenças.

Além disso, nota-se, na maioria dos casos, que houve a confirmação da infecção pelos ZIKV e CHIKV com ausência de outros diagnósticos que pudessem ser responsáveis pelas alterações neurológicas. Estes achados, tanto nos estudos aqui revisados, quanto nos disponíveis na literatura, valorizam a importância dos atuais testes como ferramentas diagnósticas e a importância do diagnóstico precoce das complicações tanto irreversíveis quanto reversíveis.

Um importante achado, com relevância epidemiológica, corresponde à importância do Brasil no contexto dessas epidemias, visto que muitos artigos relatam a ocorrência da relação da infecção pelos vírus em associação com microcefalia em fetos de mães infectadas pelo ZIKV, por exemplo. Tal achado tem causado medo e incertezas na população, levando, inclusive, muitas mulheres a evitar a gravidez atualmente. Além disso, há casos de pacientes que se infectaram no Brasil, relatando sintomatologia neurológica quando retornaram aos seus países de origem.

Sendo assim, evidencia-se a necessidade do Brasil se lançar à frente de pesquisas para buscar maior entendimento das peculiaridades do ZIKV e CHIK e suas repercussões, em particular as neurológicas, cuja terapêutica, como evidenciado nos resultados dos artigos, pode ser inexistente ou de difícil controle.

Por fim, os resultados evidenciados na pesquisa devem servir como base para estudos futuros, que terão como objetivo elucidar completamente o alcance dessas doenças no sistema nervoso, e estudos inovadores que tem investido seus esforços na produção de uma vacina contra esses vírus e prevenção direta do vetor dessas doenças, além da conscientização da sociedade.

## REFERÊNCIAS

ALI, M. et al. West Nile Virus Infection: MR imaging findings in the nervous system. **Am J Neuroradiol.** v. 26, n. 8, p. 1986–1995, fevereiro 2005. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/26/8/1986.full>>. Acesso em: 09 maio 2016.

ARAÚJO, L. M.; FERREIRA, M. L. B.; NASCIMENTO, O. J. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, v. 74, n. 3, p.253-255, mar. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2016000300013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000300013)>. Acesso em: 17 maio 2016.

ARAÚJO, L. M.; FERREIRA, M. L. B.; NASCIMENTO, O. JM. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, v. 74, n. 3, p.253-255, mar. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2016000300013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000300013)>. Acesso em: 12 maio 2016.

ARPINO, C.; CURATOLO, P.; REZZA, G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. **Rev. Med. Virol.**, v. 19, n. 3, p.121-129, maio 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19274635>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

BADEN, L. R. et al. Zika Virus. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 16, p.1552-1563, 21 abr. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1602113#t=article>>. Acesso em: 08 maio 2016.

BARONTI, C. et al. Complete Coding Sequence of Zika Virus from a French Polynesia Outbreak in 2013. **Genome Announcements**, v. 2, n. 3, p.1-2, 5 jun. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047448/pdf/e00500-14.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2016.

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R. C.; JATENE, F. B.. A prática clínica baseada em evidências: parte II - buscando as evidências em fontes de informação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 1, p.104-108, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302004000100045](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000100045)>. Acesso em: 13 mar. 2016.

BESNARD, M et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, p.1-4, 3 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

BORGHERINI, G. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 11, p.1401-1407, 1 jun. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479933>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

BOTELHO, L.L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade, Belo Horizonte**, v. 5, n. 11, p.121-136, 07 nov. 2011. Disponível em: <<https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/download/1220/906>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 9**. Brasília, DF, v. 46, n. 8, p. 1-7, 2015a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 13**. Brasília, DF, v. 47, n. 18, p. 1-10, 2016a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos>>. Acessado em 17 maio 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 13**. Brasília, DF, v. 47, n. 25, p. 1-10, 2016b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos>>. Acessado em 2 jun. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Febre Chikungunya: Manejo Clínico**. Brasília, DF, 2015b. 30 p.

BRASIL, P. et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p.1482-1482, abr. 2016. Disponível em: <[http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30058-7/fulltext](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30058-7/fulltext)>. Acesso em: 09 maio 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre de Chikungunya: Manejo Clínico**. Brasília, DF, 2014. 28 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília, DF, 2015c. 42 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Zika abordagem clínica na atenção básica**. Brasília, DF, 2016c. 72 p.

BROWN, C.. Zika virus outbreaks in Asia and South America. **Canadian Medical Association Journal**, v. 188, n. 2, p.1-1, 22 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/content/early/2015/12/22/cmaj.109-5212.long>>. Acesso em: 06 jan. 2016.

BUSCH, M. P. et al. Virus and Antibody Dynamics in Acute West Nile Virus Infection. **The Journal Of Infectious Diseases**, v.198, n. 7, p.984-993, out. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18729783>>. Acesso em: 28 mar. 2016.

CAGLIOTI, C. et al. Chikungunya virus infection: an overview. **New Microbiologica**, v. 36, p. 211-227, 2013. Disponível em: <[http://www.newmicrobiologica.org/pub/allegati\\_pdf/2013/3/211.pdf](http://www.newmicrobiologica.org/pub/allegati_pdf/2013/3/211.pdf)>. Acesso em: 12 jan. 2016.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I.. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 21, n. 10, p.1885-1886, out. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26401719>>. Acesso em: 04 fev. 2016.

CAMPION, E. W.; WEAVER, S. C.; LECUIT, M.. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **New England Journal Of Medicine**, v. 372, n. 13, p.1231-1239, 26 mar. 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1406035>>. Acesso em: 08 jun. 2016.

CAO-LORMEAU, V. et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p.1531-1539, abr. 2016. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00562-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00562-6/abstract)>. Acesso em: 04 jun. 2016.

CARDOSO, C. W. et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 21, n. 12, p.2274-2276, dez. 2015. Disponível em: <[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/12/15-1167\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/12/15-1167_article)>. Acesso em: 04 fev. 2016.

CAREY, D. E. et al. The 1964 chikungunya epidemic at vellore, South India, including observations on concurrent dengue. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 63, n. 4, p.434-445, jan. 1969. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920369900303>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

CHADHA, K. C. et al. Interferons and interferon inhibitory activity in disease and therapy. **Exp Biol Med**, New York, v.229, n. 4, p.285-90, 01 abr. 2004. Disponível em <<http://ebm.sagepub.com/content/229/4/285.short>>. Acesso em: 05 fev. 2016.

CHASTEL, C. Human infections in Cambodia by the Chikungunya virus or an apparently closely related agent. Experimental pathological anatomy. **Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales**. v. 56, p. 915–924. 1963. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14127357>> Acesso em: 19 jan. 2016.

CHUSRI, S. et al. Case Reports of Neuro-Chikungunya in Southern Thailand. **American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 85, n. 2, p.386-389, 1 ago. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144841/>>. Acesso em: 6 fev. 2016.

CRUZ, D. A. L. M.; PIMENTA, C. A. M.. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 13, n. 3, p.415-422, jun. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692005000300017](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692005000300017)>. Acesso em: 19 maio 2016.

DAS, T. et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. **Prog Neurobiol**, v. 91, n.2, p. 121-129. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008209002007>>. Acesso em 14 jan. 2016.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J.. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 46, n. 5, p.509-520, set. 1952. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/content/46/5/509>>. Acesso em: 29 jan. 2016.

DRIGGERS, R. W. et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 22, p.2142-2151, 2 jun. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601824#t=article>>. Acesso em: 12 jun. 2016.

DUFFY, M. R. et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **New England Journal Of Medicine**, v. 360, n. 24, p.2536-2543, 11 jun. 2009. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715#t=article>>. Acesso em: 22 dez. 2015.



DUPONT-ROUZEYROL M. et al., Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients. **Emerg Infect Dis**, New Caledonia, v. 21, n. 2, p: 381–382, 21 fev. 2015. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625687>>. Acesso em: 13 mar. 2016.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). **Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic** – 24 November 2015. Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>>. Acessado em: 19 jan. 2016.

FAYE, O. et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. **Plos Negl Trop Dis**, v. 8, n. 1, p.1-10, 9 jan. 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002636>>. Acesso em: 28 dez. 2015.

FERGUSON, M. C. et al. Ability of the Encephalitic Arbovirus Semliki Forest Virus To Cross the Blood-Brain Barrier Is Determined by the Charge of the E2 Glycoprotein. **J. Virol.**, v. 89, n. 15, p.7536-7549, 13 maio 2015. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/early/2015/05/11/JVI.03645-14>>. Acesso em: 14 maio 2016.

FOKKE, C. et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. **Brain**, v. 137, n. 1, p.33-43, 26 out. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163275>>. Acesso em: 22 abr. 2016.

FOY, B. D. et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 17, n. 5, p.880-882, maio 2011. Disponível em: <[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/5/10-1939\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/5/10-1939_article)>. Acesso em: 16 jan. 2016.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; ROSSI, L. A.. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 10, n. 5, p.690-695, out. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692002000500010&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692002000500010&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 26 maio 2016.

GARCEZ, P. P. et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p.816-818, 10 abr. 2016. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/04/08/science.aaf6116>>. Acesso em: 30 maio 2016.

GELDERBLOM, H. R. **Structure and Classification of Viruses**. In: Baron S., editor. *Medical Microbiology*. 4. ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. cap. 41. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8174/>>. Acesso em: 04 abr. 2016.

GÉRARDIN, Patrick et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. **Plos Med**, v. 5, n. 3, p.413-423, 18 mar. 2008. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050060>>. Acesso em: 23 abr. 2016.

GÉRARDIN, P. et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. **Plos Med**, v. 5, n. 3, p.413-423, 18 mar. 2008. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050060>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

GÉRARDIN, P. et al. Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. **Plos Negl Trop Dis**, v. 8, n. 7, p.1-14, 17 jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033077>>. Acesso em: 09 abr. 2016.

GOURINAT, AC. et al. Detection of Zika virus in urine. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 1, p.84-89, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530324>>. Acesso em: 07 mar. 2016.

HAMEL R. et al. Biology of Zika Virus infection in human skin cells. **J Virol**, v. 87, n. 17, p: 8880-96, 17 jun. 2015. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26085147>>. Acesso em: 20 fev. 2016.

HAMMON, W.; RUNDNICK, A.; SATHER, G. E. Viruses Associated with Epidemic Hemorrhagic Fevers of the Philippines and Thailand. **Science**, v. 131, n. 3407, p.1102-1103, 15 abr. 1960. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/131/3407/1102>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

HAYES, E. B.. Zika Virus Outside Africa. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 15, n. 9, p.1347-1350, set. 2009. Disponível em: <[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article)>. Acesso em: 22 fev. 2016.

HOLLIDGE, B. S.; GONZÁLEZ-SCARANO, F.; SOLDAN, S. S.. Arboviral Encephalitides: Transmission, Emergence, and Pathogenesis. **Journal Of Neuroimmune Pharmacology**, v. 5, n. 3, p.428-442, 22 jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652430>>. Acesso em: 19 dez. 2015.

HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p.906-908, maio 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2015000500003&script=sci\\_arttext#B2](http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2015000500003&script=sci_arttext#B2)>. Acesso em: 17 maio 2016.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Médecine Et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 7, p.302-307, jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001879>>. Acesso em: 03 mar. 2016.

LACERDA, R. A. et al. Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e reflexão na área da prevenção em saúde humana. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, v. 46, n. 5, p.1237-1247, out. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342012000500028](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000500028)>. Acesso em: 08 jun. 2016.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 8, p: 1232-1240, 14 ago. 2008. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646>>. Acesso em: 09 abr. 2016.

LARIK, A. et al. Longitudinally extensive transverse myelitis associated with dengue fever. **Case Reports**, v. 2012, n. 111, p.1-3, 11 maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605876>>. Acesso em: 04 mar. 2016.

LENGLET, Y. et al. Chikungunya infection in pregnancy: Evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**. 2006 Oct;35(6):578-83. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003745> >. Acesso em: 02 fev. 2016.

LEWTHWAITE, P. et al. Chikungunya virus and central nervous system infections in children. **Emerg Infect Dis, Índia**, v. 15, n.2, p. 329-331, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662654/>> . Acesso em 08 jan 2016.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **RevAssocMedBras**, v. 46, n. 3, p. 285-8, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3089.pdf>> Acesso em 19 mai. 2016.

MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p.647-664, 28 nov. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n6/a02v79n6.pdf>>. Acesso em: 05 jan. 16.

MAHENDRADAS, Padmamalini; AVADHANI, Kavitha; SHETTY, Rohit. Chikungunya and the eye: a review. **J Ophth Inflamm Infect**, v. 3, n. 1, p.1-9, 2013. Disponível em: <<http://joi-journal.springeropen.com/articles/10.1186/1869-5760-3-35>>. Acesso em: 14 jan. 2016.

MAITY, P. et al. A Case of ADEM Following Chikungunya Fever. **Journal of the association of physicians of india**, may 2014, vol. 62. Disponível em: <[http://www.japi.org/may\\_2014/19\\_cr\\_a\\_case\\_of.pdf](http://www.japi.org/may_2014/19_cr_a_case_of.pdf)>. Acesso em 03 mar. 2016.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. F. F. M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by Aedes (Stegomyia) mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p.4-10, fev. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822016000100004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000100004)>. Acesso em: 04 abr. 2016.

MARRS, M. D. C. et al. Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. **The American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 1, p.625-639, 07 mar. 2016. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0036-1580089.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

MCGROGAN, A. et al. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. **Neuroepidemiology**, v. 32, n. 2, p.150-163, 17 dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088488>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

MÉCHARLES, S. et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p.1481-1481, abr. 2016. Disponível em: <[http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00644-9/fulltext](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00644-9/fulltext)>. Acesso em: 2 jun. 2016.

MELNYK, B M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Making the case for evidence-based practice**. In: MELNYK, B M; FINEOUT-OVERHOLT, E. Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins, 2005. Cap. 1. p. 3-24.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto **Contexto Enferm.**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>>. Acesso em 19 jan. 2016.

MITTAL, Apoorva. Optic Neuritis Associated With Chikungunya Virus Infection in South India. **Archives Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 125, n. 10, p.1381-1381, 1 out. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923547>>. Acesso em: 30 abr. 2016.

MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 10, p.951-958, 10 mar. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1600651>>. Acesso em: 08 abr. 2016.

MUSSO, D et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 14, p.1-3, 10 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>>. Acesso em: 30 jun. 2016.

MUSSO, D. et al. Detection of Zika virus in saliva. **J Clin Virol**, v. 68, n. 1, p.53-57, 29 abr. 2015a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071336>>. Acesso em: 09 fev. 2016.

MUSSO, D. et al. Potential Sexual Transmission of Zika **Virus. Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 2, p.359-361, fev. 2015b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313657/>>. Acesso em: 05 mar. 2016.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J.. Zika Virus. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 29, n. 3, p.487-524, 30 mar. 2016. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/content/29/3/487.full.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2016.

MUSSO, D.; NILLES, E.J.; CAO-LORMEAU, V-M Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 20, n. 10, p.595-596, out. 2014. Disponível em: <[www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)65391-X/fulltext](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)65391-X/fulltext)>. Acesso em: 26 jan. 2016.

OEHLER, E. et al. Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. **Euro Surveill.**,v. 20, n. 48, p.1-2, 3 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21322>>. Acesso em: 18 jan. 2016.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill.**, v. 19, n. 9, p: 1-3, 06 mar. 2014. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N09/art20720.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2016.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, p.1-3, 6 mar. 2014.

Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20720>>. Acesso em: 23 mar. 2016.

PEAKMAN, M.; VERGANI, D. **Imunologia básica e clínica**. Brasil: Elsevier, 2011. Acesso em: 20 mar. 2016.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco**. Versão N° 02. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde, 2015.42p.

PETERSEN, Lyle R.; POWERS, Ann M.. Chikungunya: epidemiology. **F1000research**, p.1-8, 19 jan. 2016. Disponível em: <<http://f1000research.com/articles/5-82/v1>>. Acesso em: 5 maio 2016.

PINTO JUNIOR, V. L. et al. Zika Vírus : A Review to Clinicians. **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 760-765, dez. 2015. Disponível em: <<http://arca.icict.fiocruz.br/bitstream/icict/13670/2/V%C3%ADrus%20Zika%20-%20Revis%C3%A3o%20para%20Cl%C3%ADnicos.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2016.

POL, A. N. V. D.. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? **Neuron**, v. 64, n. 1, p.17-20, 15 out. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782954/pdf/nihms-154335.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2016.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 434-438, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002009000400014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002009000400014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 06 fev. 2016.

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 20, p.1981-1987, 19 maio 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr1604338>>. Acesso em: 03 jun. 2016.

REPÚBLICA DOMINICANA. Ministerio de Salud Pública. **Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV)**. Santo Domingo, 2014.

RINALDI, S.; WILLISON, H. J. Ganglioside antibodies and neuropathies. *Current Opinion In Neurology*, v. 21, n. 5, p.540-546, out. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769247>>. Acesso em: 13 mar. 2016.

ROBILLARD, P.Y, BOUMAHNI, B., GERARDIN, P. et al. Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. *Presse Med.*, v. 35, n. 5, p. 785-788, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710146>>. Acesso em: 04 fev. 2016.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report*, v. 65, n. 3, p.59-62, 29 jan. 2016. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>>. Acesso em: 09 maio 2016.

SCHWARTZ, O.; ALBERT, M. L.. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology*, v. 8, n. 7, p.491-500, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n7/full/nrmicro2368.html>>. Acesso em: 18 mar. 2016.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, p.102-106, jan. 2010. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt\\_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2016.

STETLER, C. B. et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. *Applied Nursing Research*, v. 11, n. 4, p.195-206, nov. 1998. Disponível em: <[http://www.appliednursingresearch.org/article/S0897-1897\(98\)80329-7/pdf](http://www.appliednursingresearch.org/article/S0897-1897(98)80329-7/pdf)>. Acesso em: 28 maio 2016.

TAPPE, D. et al. Acute Zika Virus Infection after Travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 21, n. 5, p.911-913, maio 2015. Disponível em: <[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/5/14-1960\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/5/14-1960_article)>. Acesso em: 18 fev. 2016.

TOURNEBIZE, P.; CHARLIN, C.; LAGRANGE, M.. Manifestations neurologiques du chikungunya : à propos de 23 cas colligés à la Réunion. *Revue Neurologique*, v. 165, n. 1, p.48-51, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18835614>>. Acesso em: 27 mar. 2016.

URSI, E. S. **Prevenção de lesões na pele no perioperatório: revisão integrativa de literatura. 2005.** 130 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005. Disponível em: <[www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-18072005-095456/.../URSI\\_ES.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-18072005-095456/.../URSI_ES.pdf)>. Acesso em: 23 jan. 2016.

VENTURA, C. V. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 79, n. 1, p.1-3, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492016000100002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492016000100002)>. Acesso em: 08 jun. 2016.

WASAY, M.; KHATRI, I. A.; ABD-ALLAH, F. Arbovirus infections of the nervous system: Current trends and future threats. **Neurology**, v. 84, n. 4, p.421-423, 27 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/84/4/421>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

YAKOB, L.; CLEMENTS, A. C. A.. A Mathematical Model of Chikungunya Dynamics and Control: The Major Epidemic on Réunion Island. **Plos One**, v. 8, n. 3, p.1-6, 6 mar. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23554860>>. Acesso em: 04 jan. 2016

YE, Y. H. et al. Wolbachia Reduces the Transmission Potential of Dengue-Infected *Aedes aegypti*. **Plos Negl Trop Dis**, v. 9, n. 6, p.1-19, 26 jun. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003894>. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003894>>. Acesso em: 29 maio 2016.



**APÊNDICES**

## APÊNDICE A

### MATRIZES DE SÍNTESE DOS ARTIGOS 1 a 15 SELECIONADOS (Elaboradas pelos autores)

#### APÊNDICE A – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 1 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Acute myelitis due to Zika virus infection	Sylvie Mécharles, Cécile Herrmann, Pascale Poullain, Tuan-Huy Tran, Nathalie Deschamps, Grégory Mathon, Anne Landais, Sébastien Breurec, Annie Lannuzel	Publicação Médica / 2016 / The Lancet	Relato de Caso	n=1  Paciente que deu entrada no hospital com quadro de hemiparesia a esquerda e historia prévia de cefaleia e hiperemia conjuntival.
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>	
Relatar a o surgimento de mielite aguda em uma paciente de 15 anos que havia sido infectada pelo vírus da Zika.		Fraqueza no lado esquerdo e dor proximal no braço esquerdo e perna, agravadas com movimento, mas sem febre ou sinais de meningismo Perda da sensação térmica abaixo de T2 a esquerda e T4 a direita RNM de cérebro normal e RNM da medula espinhal mostrou lesão na medula espinhal torácica. ENM normal Altas concentrações do vírus Zika no soro, urina e LCR pelo método RT-PCR Resultados negativos para a varicela, herpes simples, Legionella, Mycoplasma pneumoniae, citomegalovírus, Epstein-Barr, Chikungunya, Dengue, sífilis e doença de Lyme; sorologia para o HIV, HTLV e anticorpos aquaporina-A foram negativos.	A presença do vírus Zika no fluido cerebrospinal do nosso paciente com mielite aguda sugere que este vírus pode ser neurotrópico. Infecção por ZIKV deve ser considerada em pacientes com mielite aguda que vivem ou viajam para áreas endêmicas. Necessidade de um estudo mais aprofundado para esclarecer o espectro e incidência de associações neurológicas com ZIKV.	



## Continuação

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
<p>Determinar a relação de causalidade e teratogenicidade da infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e o surgimento de anormalidades neurológicas em recém-nascidos, através dos critérios de Shepard.</p>	<p>A partir da análise dos estudos já publicados e aplicação dos critérios foi possível perceber:</p> <p>Critérios de Shepard:</p> <p>1)Preenchido (O primeiro critério indica que uma exposição comprovada para uma agente deve ocorrer em um momento crítico durante o desenvolvimento pré-natal)</p> <p>2)Parcialmente (Exige que dois estudos epidemiológicos de alta qualidade apoiem a associação)</p> <p>3)Preenchido (Delineação cuidadosa de casos clínicos com a descoberta de um defeito específico ou síndrome)</p> <p>4)Preenchido (Quarto critério de Shepard refere-se à associação entre uma exposição rara e um defeito raro)</p> <p>Os últimos três critérios são úteis se forem presente, mas eles não são considerados como sendo essencial.</p>	<p>1) Assim, dado que os Critérios Shepard (1, 3 e 4) têm sido satisfeito - prova de que é considerada suficiente para identificar o ZIKV como um agente teratogênico.</p> <p>2) Com base em uma revisão das provas disponíveis, utilizando ambos os critérios que são específicos para a avaliação do potencial teratogênico e os Critérios de Bradford Hill, sugerimos que a evidência suficiente acumulada para inferir uma relação causal entre infecção pré-natal por Zika vírus e microcefalia e outras graves anomalias cerebrais.</p> <p>3) Apoio a uma relação causal é a ausência de uma explicação alternativa, apesar da extensa análise de possíveis causas.</p> <p>4) É necessário compreender o espectro completo dos defeitos causados pela infecção congênita pelo vírus Zika; Se o vírus Zika é semelhante à outros teratogênos, uma expansão do fenótipo seria esperado.</p> <p>5) É necessária a quantificação dos riscos relativo e absolutos entre as crianças que nascem de mulheres que foram infectadas em momentos diferentes durante gravidez.</p> <p>4) Identificar os fatores que modificam o risco de uma gravidez ou nascimento adverso.</p>

**APÊNDICE C – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 3 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015	Lavinia Schuler-Faccini; Erlane M. Ribeiro; Ian M.L. Feitosa; Dafne D.G. Horovitz; Denise P. Cavalcanti; André Pessoa; Maria Juliana R. Doriqui; Joao Ivanildo Neri; Joao Monteiro de Pina Neto; Hector Y.C. Wanderley; Mirlene Cernach; Antonette S. El-Husny; Marcos V.S. Pone; Cassio L.C. Serao; Maria Teresa V. Sanseverino.	Publicação Médica / 2016 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	Revisão Sistemática a partir de um Coorte Transversal	N=35 37 recém-nascidos com microcefalia de 8 Estados do Brasil entre agosto e outubro de 2015, sendo excluídos 2, um tinha microcefalia autossômica recessiva com recorrência da fratria e o outro tinha infecção por citomegalovírus.

Continua

## Continuação

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
<p>Avaliar a possível associação entre a microcefalia e a infecção pelo ZIKV a partir de um Estudo de Coorte publicado no Brasil em 2015.</p>	<p>TODAS as mães tinham história de doença exantemática ou de visita à áreas afetadas pelo ZIKV.</p> <p>26 mães relataram erupção cutânea no primeiro ou segundo trimestre.</p> <p>Os 35 recém-nascidos do coorte apresentaram resultados negativos para a sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples.</p> <p>25 crianças (71%) tinham microcefalia grave (circunferência da cabeça &gt; 3 DP abaixo da média para a idade gestacional).</p> <p>17 crianças (49%) tiveram pelo menos uma anormalidade neurológica.</p> <p>Apenas 27 crianças tiveram estudo de neuroimagem e desses, todos estavam alterados: Tomografia computadorizada e ultrassom transfontanela mostraram um padrão consistente de calcificações cerebrais generalizados, principalmente periventricular, em parênquima, áreas do tálamo e nos gânglios da base. 1/3 dos casos apresentou evidências de anormalidades de migração das células associado ao achado de calcificações (lisencefalia, paquigiria).</p> <p>Houve ainda achados de aumento ventricular secundário à atrofia cortical/subcortical.</p> <p>11 crianças (31%), sugere-se lesão cerebral intrauterina aguda, indicando a parada no crescimento cerebral, mas não no crescimento da pele do couro cabeludo.</p> <p>4 crianças (11%) tinham artrogrípese.</p>	<p>A história de uma doença exantemática inespecífica durante a gravidez está sujeita ao viés de memória e deveriam ter resultado em erros de classificação do potencial de exposição ao vírus Zika.</p> <p>A prevalência de microcefalia no Brasil, cerca de 0,5 casos para cada 10.000 nascidos vivos, calculados a partir de certidões de nascimento, foi menor do que as estimativas previstas de 1-2 casos por 10.000 nascidos vivos.</p> <p>Mais estudos são necessários para confirmar a associação da microcefalia com a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e compreender quaisquer outros resultados adversos da gravidez associados com a infecção pelo ZIKV.</p> <p>As mulheres grávidas em áreas afetadas pelo vírus Zika devem proteger-se de picadas de mosquito usando ar condicionado, telas, ou redes, quando dentro de casa, usar mangas compridas e calças, usando roupas e equipamentos tratados com permetrina, e utilizando repelentes de insetos quando ao ar livre.</p>

**APÊNDICE D – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 4 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids	Patricia P. Garcez, Erick Correia Loiola, Rodrigo Madeiro da Costa, Luiza M. Higa, Pablo Trindade, Rodrigo Delvecchio, Juliana Minardi Nascimento, Rodrigo Brindeiro, Amilcar Tanuri, Stevens K. Rehen	Publicação Médica / 2016 / Science	Experimento	Células tronco neurais, Organoides cerebrais e Neuroesferas.
<b>Intervenção estudada</b>	<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>		
Explorar as consequências da infecção pelo ZIKV durante a neurogênese a partir de células-tronco neurais humanas cultivadas em laboratório.	Núcleos apoptóticos, uma característica da morte celular, foi observada em todas as neuroesferas infectados com ZIKV. Como um resultado de infecção pelo ZIKV, a área média de crescimento de organóides expostos ao vírus foi reduzida em 40% em comparação com organóides cerebrais não infectados sob as mesmas condições.	Imunocitoquímica e a microscopia eletrônica, mostraram que as células do cérebro humano são alvos do ZIKV, reduzindo a sua viabilidade e crescimento como nas neuroesferas e organoides cerebrais. Estes resultados sugerem que ZIKV anula a neurogênese durante o desenvolvimento do cérebro humano. Os resultados demonstram que o ZIKV induz a morte celular em humanos, interrompe a formação de neuroesferas e reduz o crescimento de Organóides. Estes modelos imitam o primeiro trimestre do desenvolvimento do cérebro, indicando que a infecção pelo ZIKV durante esta janela de tempo de desenvolvimento pode resultar em danos graves. Outros estudos são necessários para caracterizar melhor as consequências de infecção pelo ZIKV durante as diferentes fases de fetal desenvolvimento.		

**APÊNDICE E – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 5 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities	R.W. Driggers, C.-Y. Ho, E.M. Korhonen, S. Kuivanen, A.J. Jääskeläinen, T. Smura, A. Rosenberg, D.A. Hill, R.L. DeBiasi, G. Vezina, J. Timofeev, F.J. Rodriguez, L. Levanov, J. Razak, P. Iyengar, A. Hennenfent, R. Kennedy, R. Lanciotti, A. du Plessis, and O. Vapalahti	Publicação Médica/ 2016/ The new england journal of medicine	Relato de caso	N=1  Mulher, 33 anos, gestante com 11 semanas de idade gestacional, com história de dor ocular, mialgia e febre, durante 5 dias, após viajar para o México, Guatemala e Belize.
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>	
Verificada transmissão vertical do ZIKV associada à microcefalia.		Partículas virais, do genótipo asiático, foram detectadas no cérebro do feto, placenta e cordão umbilical através de técnica de PCR. ZIKV RNA foi detectado no sangue materno entre 16 e 21 semanas de gestação. O perímetro cefálico decresceu com a evolução da gestação, sendo evidenciada a microcefalia com a resolução da gestação.	O período de latência entre a infecção pelo ZIKV e o desenvolvimento de microcefalia e calcificações cerebrais é bastante prolongado. As maiores quantidades de partículas virais foram isoladas do cérebro fetal. É de suma importância a investigação sorológica de gestantes com vínculo clínico ou epidemiológico, associada a ultrassom fetal seriado ou ressonância magnética na investigação de complicações neurológicas associadas ao ZIKV. A dinâmica de transmissão vertical do ZIKV necessita de novos estudos para ser esclarecida.	



**APÊNDICE F – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 6 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection	P Brasil; P C Sequeira; A D Freitas; H E Zogbi; G A Calvet; R V Souza; A M Siqueira; M C L Mendonca; R M R Nogueira; A M B Filippis; T Solomon	Publicação Médica/ 2016/ The Lancet	Relato de caso	N=1  Mulher, doméstica, 24 anos, com cefaleia, rash cutâneo, febre associada a dor, fraqueza e parestesias em mãos e pés.
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>	
Síndrome de Guillain-Barré associado a infecção pelo ZIKV.		Paciente teve PCR viral para ZIKV positivo em sangue, urina e líquido cefalorraquidiano para linhagem viral asiática com 5 dias de sintomas.	A mesma linhagem viral foi isolada no surto de ZIKV na Polinésia Francesa em 2013 e nessa ocasião a incidência de síndrome de Guillain-Barré esteve bem elevada. A paciente foi classificada como estágio III na classificação de Brighthon, fechando o diagnóstico de uma complicação neurológica atípica frente à infecção pelo ZIKV.	

**APÊNDICE G – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 7 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection	C V Ventura, M Maia, B V. Ventura, V V Linden, E B. Araújo, R C. Ramos, M A W Rocha, M D C G Carvalho, R B Jr., L O. Ventura	Publicação Médica/ 2016 / Arquivos Brasileiros de Oftalmologia	Estudo Caso-controle	N=10  Estudo realizado com neonatos com microcefalia relacionada ao ZIKV que apresentaram anormalidades oculares, nascidos entre maio e dezembro de 2015.
<b>Intervenção estudada</b>	<b>Resultados</b>		<b>Recomendações/Conclusões</b>	
Acometimento ocular em neonatos com diagnóstico presumido de microcefalia associada a transmissão vertical do ZIKV.	Sete mães relataram sintomas durante a gestação, sendo 85,7% no primeiro trimestre. Nenhuma delas relatou sintomas oculares durante a gestação. Os neonatos apresentaram achados maculares em 15 olhos e alterações do nervo óptico em 9 olhos.		Os pacientes apresentaram importantes anormalidades maculares e do nervo óptico, necessitando de estudos futuros para melhores esclarecimentos.	



## Continuação

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
<p>Determinar a associação entre a síndrome de Guillain-Barré e infecção pelo vírus Zika na Polinésia Francesa.</p>	<p>41 (98%) dos pacientes com a síndrome de Guillain-Barré tinham vírus anti-Zika IgM ou IgG, e todos (100%) tinham anticorpos contra o vírus da Zika. Infecção por vírus aguda Zika, confirmada por um resultado de RT-PCR positivo, foi observada para todos os pacientes no grupo de controle 2, mas por nenhum dos 41 pacientes testados no grupo de síndrome de Guillain-Barré; corroborando as observações clínicas, notadamente a ausência de febre, o que sugere que os pacientes no grupo de síndrome de Guillain-Barré já não eram virêmica na admissão.</p>	<p>1) Este é o primeiro estudo a documentar uma grande série de pacientes que desenvolveram uma síndrome de Guillain-Barré após uma infecção de vírus Zika</p> <p>2) Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré eram caracterizada pelo envolvimento distal do nervo motor, a ausência de padrões típicos e os níveis de anticorpos anti-glicolipídios. Além de uma recuperação mais rápida do que normalmente observado na síndrome de Guillain-Barré típico.</p> <p>3) Pelo aumento de casos de Zika precisa-se estar preparado para ter capacidade de leitos de terapia intensiva adequada para gerir os doentes com síndrome de Guillain-Barré.</p>

**APÊNDICE I – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 9 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Zika Virus Associated with Microcephaly	Jernej Mlakar, Misa Korva, Nataša Tul; Mara Popović, Mateja Poljšak-Prijatelj, Jerica Mraz, Marko Kolenc, Katarina Resman Rus, Tina Vesnaver Vipotnik, Vesna Fabjan Vodušek, Alenka Vizjak, Jože Pižem, Miroslav Petrovec, Tatjana Avšič Županc.	Publicação Médica/ 2016/ The new england journal of medicine	Relato de caso	n=1  Autópsia fetal após a interrupção da gravidez de 32 semanas de um feto com microcefalia.

Continua

## Continuação

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
<p>Avaliar a associação entre microcefalia e a infecção pelo ZIKV a partir de um Estudo de caso, através da autópsia fetal após infecção da gestante pelo ZIKV e consequente microcefalia.</p>	<p>Este caso mostra, após autópsia fetal, lesão grave do cérebro fetal associada à infecção ZIKV com a transmissão vertical. Microcefalia foi observada, com hidrocefalia e calcificações distróficas multifocais no córtex e substância branca subcortical, com deslocamento cortical associado e inflamação focal leve. ZIKV foi encontrado no tecido cerebral fetal a partir de RT-PCR, com resultados consistentes em microscopia eletrônica.</p>	<p>1) A localização do sinal de imunofluorescência e a aparência morfológica das calcificações que se assemelhavam a estruturas neuronais destruídas, indicando uma possível localização do vírus em neurónios;</p> <p>2) O mecanismo envolvido na neurotropismo de ZIKV não é atualmente claro;</p> <p>3) Mais pesquisas são necessárias para compreender melhor as potenciais implicações destas observações, particularmente desde que o risco de neurotropismo e infecções por vírus teratogênicos coloca uma carga emocional e económico para a sociedade.</p>

**APÊNDICE J – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 10 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil.	Lucas Masiêro Araujo, Maria Lucia Brito Ferreira, Osvaldo JM Nascimento.	Publicação Médica/ 2016/ Arq. Neuro-Psiquiatr.	Revisão sistemática.	n=82  Relato de vários estudos que relacionam Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas com o vírus Zika. N= 7 em Natal, no Estado do Rio Grande do Norte. N= 6 em Pernambuco.
<b>Intervenção estudada</b>	<b>Resultados</b>		<b>Recomendações/Conclusões</b>	
A associação de ZIKV e complicações neurológicas, principalmente a síndrome de Guillain-Barré (SGB) a partir de vários estudos de casos.	38 casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e 25 casos de diferentes complicações neurológicas (encefalite, meningoencefalite, parestesias, paralisia facial e mielite) na Polinésia Francesa. Em 2015, o neurologista Mario Emilio Dourado relatou 7 casos de SGB precedidas de sintomas sugestivos de infecção ZIKV em Natal-Brasil. Em julho de 2015, no Estado de Pernambuco-Brasil, outros 6 casos com complicações neurológicas associadas à ZIKV foram descritos, 4 casos de SGB e 2 do encefalomielite aguda disseminada (ADEM).		1) Podemos esperar um aumento da incidência de outras complicações neurológicas, devido à probabilidade maior neurotropismo de ZIKV, quando comparado a outras doenças tropicais endêmicas. 2) É imperativo que as nossas sociedades médicas e agências de saúde pública desenvolvam urgentemente programas de formação para o pessoal de saúde 3) É uma obrigação e uma oportunidade para os neurologistas brasileiros estudarem o surto atual, produzindo conhecimento científico.	

**APÊNDICE K – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 11 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island	Patrick Gerardin, Sylvain Sampe'riz., Duksha Ramful , Brahim Boumahni , Marc Bintner , Jean-Luc Alessandri , Magali Carbonnier , Isabelle Tiran-Rajaoefera, Gilles Beullier, Iré'ne'e Boya, Tahir Noormahomed, Jocelyn Okoi", Olivier Rollot, Liliane Cotte, Marie-Christine Jaffar-Bandjee, Alain Michault, Francis Favier, Monique Kaminski, Alain Fourmaintraux, Xavier Fritel	Publicação Médica / 2014 / PLOS - Neglected Tropical Diseases	Estudo de Coorte multicêntrico ambispectivo	n=168 (UU=65; EU: 70; EI: 33) Os recém-nascidos foram recrutados em duas maneiras diferentes: 1) as mulheres grávidas que frequentam seis principais maternidades da ilha, entre 15 de abril e novembro de 2006 / 2) novos casos de infecção neonatal por CHIKV, diagnosticados antes de Abril de 2006, foram identificados retrospectivamente. Após isso foram divididas em expostas e infectadas (EI), expostas e não infectadas (EU) e não expostas e não infectados (UU).

Continua



## Continuação

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
Avaliar a relação do CHIKV e o atraso global do neurodesenvolvimento (GND).	<p>GND em 73,9% (23/33) das crianças EI, sendo as áreas mais afetadas: coordenação e linguagem (N = 19), sociabilidade (n = 12), movimento /postura (n = 9).</p> <p>Daquelas avaliadas pelo teste de RBL, 75,0% das crianças com história de encefalopatia por CHIKV tiveram um GND (50% moderada, severa 25%) em comparação com 38,1% das crianças que se apresentaram com um quadro de "prostração leve".</p> <p>Em geral, pontuações DQ e a taxa de GND em crianças UU não eram diferentes daquelas observadas em crianças da UE e dentro da normalidade.</p>	<p>Crianças infectadas eram mais propensas a desenvolver GND independentemente da apresentação clínica.</p> <p>O prognóstico do filho não infectado é idêntico ao de crianças expostas <i>in útero</i> a CHIKV materno.</p> <p>Em contrapartida, o resultado neurocognitivo de crianças infectadas é pior que o das demais.</p>

**APÊNDICE L – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 12 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015	E Oehler, E Fournier, I Leparç-Goffart , P Larre , S Cubizolle, C Sookhareea, S Lastère, F Ghawche	Publicação Médica / 2015 / Europe's journal on infectious Disease epidemiology, Prevention and Control - Eurosurveillance	Série de Casos	N=9 Estudo de 9 pacientes internados com suspeita de SGB após avaliação clínica na Polinésia Francesa entre 2014 e 2015.

Continua

## Continuação

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
<p>Avaliar um grupo de 9 casos de Síndrome de Guillain-Barré durante uma epidemia de Chikungunya na Polinésia Francesa.</p>	<p>Internados em média 8 dias após início dos sintomas. 9 apresentaram febre. 8 apresentaram artromialgia. 8 pacientes com SGB apresentando-se com um começo de déficit sensorio nos membros inferiores e evoluindo para os membros superiores. 1 paciente com diplegia facial com distúrbios sensoriais do rosto. 7 pacientes apresentaram sinais de envolvimento de nervos cranianos, paralisia facial, disfonia, disartria ou disfagia, associada à gravidade da SGB. 8 portavam anticorpos IgM e IgG para CHIKV. 7 pacientes apresentando envolvimento nervos craniais, ressonância magnética mostrou sinais de neurite dos nervos faciais em dois pacientes e neurites dos nervos trigêmeos faciais à esquerda em um paciente. Todos os pacientes apresentaram ENM alterada. Todos os pacientes fizeram colheita do LCR: proteinorraquia, glicose normal. Todos fizeram tratamento com imunoglobulina intravenosa e com remissão do quadro em até três meses.</p>	<p>Neotropismo do CHIKV parece ser inferior que o de outras arboviroses quando comparado aos estudos. Aumento de 4-9 vezes da incidência de SGB na Polinésia Francesa durante o surto de CHIKV Recomendamos manter em mente que SGB não é uma possibilidade rara em distúrbios neurológicos associados a uma infecção pelo vírus da chikungunya, especialmente no contexto de uma epidemia.</p>

**APÊNDICE M – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 13 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
A Case of ADEM Following Chikungunya Fever	Pranab Maity, Pinaki Roy, Arindam Basu, Biman Das, US Ghosh	Publicação Médica/ 2014/ Journal of the association of physicians of india	Relato de caso	N=1  Mulher, 26 anos, com história de infecção por CHIKV evolui com complicações neurológicas compatíveis com ADEM.
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>	
Complicação atípica neurológica relacionada ao CHIKV.		Paciente com sorologia positiva e quadro clínico compatível com CHIKV, apresentou quadro neurológico sugestivo de ADEM. Foi tratada com corticoterapia apresentando melhora significativa.	Ao avaliar pacientes com ADEM deve-se considerar investigação para CHIKV, uma vez excluídas outras causas possíveis.	

**APÊNDICE N – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 14 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Optic Neuritis Associated With Chikungunya Virus Infection in South India	Apoorva Mittal, ; Saurabh Mittal,; M. Jayahar Bharati, ;Rengappa Ramakrishnan, Sankarlingam Saravanan,; Padmakar S. Sathe	Publicação Médica/ 2007/ JAMA Ophthalmology	Estudo caso-controle	N=14  Pacientes com infecção pelo CHIKV e também com neurite óptica foram avaliados a partir de exames oftalmológicos.
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>		<b>Recomendações/Conclusões</b>
Associação do CHIKV com acometimento neural e ocular.		19 olhos de 14 pacientes tiveram envolvimento do nervo óptico. Recuperação completa ou parcial da visão foi observada em 10 pacientes.		Acometimento agudo por neurite óptica pode estar relacionado ao CHIKV. Corticoterapia acelera recuperação visual eficaz se iniciada precocemente.

**APÊNDICE O – MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 15 DA REVISÃO INTEGRATIVA**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação / Ano / Periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
Short Report : Case Reports of Neuro-Chikungunya in Southern Thailand	Sarunyou Chusri , Pisud Siripaitoon , Siriporn Hirunpat , and Khachornsakdi Silpapojakul	Publicação Médica/ 2011/ Am. J. Trop. Med. Hyg	Relato de caso	N=3  Pacientes diagnosticados com chikungunya apresentaram complicações neurológicas.
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>	
Associação entre Febre de chikungunya e complicações neurológicas.		Observou-se que 3 casos de chikungunya num total de 1018 casos apresentaram encefalite, mioclonia, quadriparesia progressiva e mieloneuropatia, sendo investigados com exames sorológicos e de imagem.	As complicações neurológicas relacionadas ao CHIKV são atípicas e contribuem para aumento da morbimortalidade desses pacientes.	

**ANEXOS**

## ANEXO A - INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS (Adaptado de Ursi, 2005).

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
<b>INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO</b>	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
<b>TIPO DE PUBLICAÇÃO</b>	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
<b>CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de publicação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesquisa clínica               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa</li> <li><input type="checkbox"/> Delineamento experimental</li> <li><input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental</li> <li><input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesquisa não-clínica                       <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Revisão de literatura</li> <li><input type="checkbox"/> Relato de experiência</li> <li><input type="checkbox"/> Outras</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo ou questão de investigação</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amostra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seleção               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Randômica</li> <li><input type="checkbox"/> Conveniência</li> <li><input type="checkbox"/> Outra _____                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamanho (n)                       <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Inicial</li> <li><input type="checkbox"/> Final</li> </ul> </li> <li>• Características                       <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Idade</li> <li>Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/></li> <li>Raça _____</li> <li>Diagnóstico _____</li> <li>Tipo de cirurgia _____</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento dos dados</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenções realizadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variável independente: _____</li> <li>• Variável dependente: _____</li> <li>• Grupo controle: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</li> <li>• Instrumento de medida: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração do estudo: _____</li> <li>• Métodos empregados para mensuração da intervenção: _____</li> <li>•</li> </ul>
• Resultados	
• Análise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento estatístico: _____</li> <li>• Nível de significância: _____</li> <li>•</li> </ul>
• Implicações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As conclusões são justificadas com base nos resultados: _____</li> <li>• Quais são as recomendações dos autores: _____</li> </ul>
• Nível de evidência	
<b>AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO</b>	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

**ANEXO B – MATRIZ DE SÍNTESE PARA REVISÃO INTEGRATIVA (URSI, 2005).**

<b>Nome da pesquisa</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de publicação/ ano/ periódico</b>	<b>Detalhamento metodológico</b>	<b>Detalhamento amostral</b>
<b>Intervenção estudada</b>		<b>Resultados</b>	<b>Recomendações/Conclusões</b>	

**ANEXO C – CRITÉRIOS DE SHEPARD PARA PROVA DE TERATOGENICIDADE EM HUMANOS.**

<b>Nº do Critério</b>	<b>Critério</b>	<b>Evidência</b>	<b>Evidência satisfaz o critério?</b>
1	Exposição Comprovada ao agente em um ou mais períodos críticos durante o desenvolvimento pré-natal	Evidências Científicas	SIM OU NÃO
2	achados consistentes por 2 ou mais estudos epidemiológicos, de alta qualidade com controle de fatores de confusão, números suficientes, exclusão dos fatores de viés positivos e negativos, estudos prospectivos, se possível, e risco relativo $\geq 6$	Evidências Científicas	SIM OU NÃO
3	Delineação cuidadosa dos casos clínicos; um defeito ou síndrome específica, se presente, é muito útil	Evidências Científicas	SIM OU NÃO
4	Exposição ambiental rara que está associada a um defeito raro	Evidências Científicas	SIM OU NÃO
5	Teratogenicidade em experimentos com animais (importante, mas não essencial)	Evidências Científicas	SIM OU NÃO
6	A associação biológica deve fazer sentido	Evidências Científicas	SIM OU NÃO
7	Provar em um sistema experimental que o agente age em estado inalterado	Evidências Científicas	SIM OU NÃO

**Fonte:** RASMUSSEN et al., 2016.

**ANEXO D – CRITÉRIOS DE BRIGHTON PARA SGB.**

<b>Critérios diagnósticos</b>	<b>Nível de certeza diagnóstica</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Fraqueza e flacidez bilateral dos braços</b>	+	+	+	+/-
<b>Reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes em braços fracos</b>	+	+	+	+/-
<b>Curso monofásico e tempo entre início e nadir de 12h a 28 dias</b>	+	+	+	+/-
<b>Celularidade &lt; 50/1 microlitro no LCR</b>	+	+	-	+/-
<b>Proteinorraquia</b>	+	+/-	-	+/-
<b>Estudo de condução nervosa compatível com um subtipo de SGB</b>	+	+/-	-	+/-
<b>Ausência de diagnósticos alternativos de fraqueza</b>	+	+	+	+

Fonte: FOKKE et al., 2014.