

GLÓRIA COELHO BARROS

**INFECÇÃO LIQUÓRICA POR ZIKA VÍRUS E O DESENVOLVIMENTO DE
INFECÇÕES NO SNC EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador – BA

2022

GLÓRIA COELHO BARROS

**INFECÇÃO LIQUÓRICA POR ZIKA VÍRUS E O DESENVOLVIMENTO DE
INFECÇÕES NO SNC EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina

Orientador: Dr. José Geraldo Bomfim Lima

Coorientadora: Msc. Laís Eloy Machado da Silva

Salvador – BA

2022

RESUMO

INTRODUÇÃO: A infecção por Zika vírus (ZIKV) representa uma espécie da família Flaviviridae, que na minoria dos casos, pode desencadear manifestações clínicas como febre baixa, *rash* maculopapular, artralgia, dor de cabeça e conjuntivite. Em alguns indivíduos foram identificadas graves complicações envolvendo o sistema nervoso central (SNC). **OBJETIVOS:** Pesquisar a associação entre a presença de ZIKV no líquido e o desenvolvimento de infecção no sistema nervoso central. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática que foi realizada na base de dados, PubMed, sem limitação de linguagem. Foram incluídos estudos observacionais com amostra composta por adultos que tiveram infecção prévia pelo ZIKV e desenvolveram infecção no SNC, entre 2015 e 2021. Estes estudos precisavam fornecer informações sobre testes moleculares e/ou sorológicos realizados em amostras líquóricas desses indivíduos. Foram excluídos estudos com dados incompletos sobre a análise líquórica, que não forneceram informações sobre a metodologia ou que só abordassem microcefalia ou síndrome de Guillain-Barré. **RESULTADOS:** Dos 1518 artigos encontrados, 3 foram incluídos nessa revisão sistemática. Todos os estudos incluídos realizaram análise líquórica para ZIKV em pacientes que apresentaram infecções no SNC, sendo os principais encefalite, meningoencefalite e mielite. Todos os 3 estudos demonstraram que a infecção no SNC em adultos é uma complicação da infecção pelo ZIKV. **DISCUSSÃO:** Frente aos estudos incluídos o ZIKV pode desencadear a infecção do SNC assim como outros flavovírus. Ainda são necessários mais estudos para avaliar melhor se há variação de incidência em recortes, como por exemplo de gênero, idade e localidade. **CONCLUSÃO:** A presente revisão sistemática demonstrou a existência de associação entre ZIKV e infecção no SNC de adultos. **FINANCIAMENTO:** Não há fontes de financiamento. **PROTOCOLO:** Esta revisão sistemática foi submetida à plataforma PROSPERO e registrada com o número de protocolo CRD42021262643.

Palavras-chave: Viroses do Sistema Nervoso Central. Infecção por Zika virus. Adulto.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Zika virus (ZIKV) infection represents a species of the Flaviviridae family, which in the minority of cases, can trigger clinical manifestations such as low-grade fever, maculopapular rash, arthralgia, headache and conjunctivitis. Serious complications involving the central nervous system (CNS) have been identified in some individuals. **OBJECTIVES:** To investigate the association between the presence of ZIKV in the CSF and the development of infection in the central nervous system. **METHODS:** This is a systematic review that was performed in the database, PubMed, without language limitations. Observational studies with a sample composed of adults who had previous ZIKV infection and developed CNS infection between 2015 and 2021 were included. These studies needed to provide information on molecular and/or serological tests performed on CSF samples from these individuals. Studies with incomplete data on CSF analysis, which did not provide information on the methods or which only addressed microcephaly or Guillain-Barré syndrome were excluded. **RESULTS:** Of the 1518 articles found, 3 were included in this systematic review. All included studies performed CSF analysis for ZIKV in patients who had CNS infections, the main ones being encephalitis, meningoencephalitis and myelitis. All 3 studies demonstrated that CNS infection in adults is a complication of ZIKV infection. **DISCUSSION:** In view of the studies included, ZIKV can trigger CNS infection as well as other flavoviruses. More studies are still needed to better assess whether there is a variation in incidence in cuts, such as gender, age and location. **CONCLUSION:** The present systematic review demonstrated the existence of an association between ZIKV and CNS infection in adults. **FUNDING:** There are no funding sources. **PROTOCOL:** This systematic review was submitted to the PROSPERO platform and registered with the protocol number CRD42021262643.

Keywords: Central Nervous System Infections. Zika Virus Infection. Adult.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ZIKV – Zika vírus

SNC – Sistema Nervoso Central

YFV – Vírus da febre amarela

DENV – Vírus da dengue

JEV – Vírus da encefalite japonesa

WNV – Vírus do nilo ocidental

TBEV – Vírus da encefalite transmitida por carrapatos

UFBA – Universidade Federal da Bahia

GBS – Síndrome de Guillain-Barré

TC – Tomografia computadorizada

HIC – Hipertensão intracraniana

RM – Ressonância Magnética

PCR – Proteína C reativa

LCR – Líquido cefalorraquidiano (líquor)

AIDP – Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda

AMAN – Neuropatia axonal motora aguda

AMSAN – Neuropatia axonal motora e sensitiva aguda

OMS – Organização Mundial de Saúde

MS – Ministério da Saúde brasileiro

BHE – Barreira hematoencefálica

hBMECs – Células endoteliais microvasculares do cérebro humano

ISG – Estimulador de interferon

IFN – Interferon

AXL – Receptor tirosina cinase

IPC – Células progenitoras intermediárias

PRNT – Teste de neutralização por redução de placa

SNP – Sistema nervoso periférico

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática

IgM – Imunoglobulina M

PAHO – Organização de Saúde Pan Americana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL	9
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
4 MÉTODOS	13
4.1 DESENHO DE ESTUDO	13
4.2 PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO	13
4.3 DEFINIÇÃO DOS UNITERMOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	13
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	14
4.6 PROCEDIMENTO DE COLETA E EXTRAÇÃO DE DADOS	14
4.7 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE TRABALHOS	14
4.8 CONSIDERAÇÃO ÉTICAS	14
5 RESULTADOS	15
5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	15
5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	16
6 DISCUSSÃO	20
7 CONCLUSÃO	22
8 REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

O ZIKV pertence à família Flaviviridae, é um arbovirose e, no Brasil, é transmitido pelas fêmeas do mosquito *Aedes aegypti* (1). A família flavovírus de fita positiva de RNA, incluem outros patógenos humanos como os vírus da febre amarela (YFV), dengue (DENV), encefalite japonesa (JEV), nilo ocidental (WNV) e encefalite transmitida por carrapatos (TBEV) (2). Pouco mais de 80% das pessoas infectadas são assintomáticas (3). Os sintomas se iniciam a partir do sexto dia após deixar alguma área endêmica. As manifestações clínicas mais comuns são *rash* maculopapular, febre baixa, artralgia, dor de cabeça e conjuntivite, já as menos frequentes são edema, dor de garganta, tosse e vômito. E estes sintomas regredem espontaneamente entre 3 a 7 dias (4).

Em 2014, alguns pacientes apresentaram *rash*, febre baixa e artralgia em municípios da região Nordeste brasileira (5). No final de abril de 2015, amostras de 24 pacientes foram coletados do Hospital Santa Helena em Camaçari e enviadas para a Universidade Federal da Bahia (UFBA) para serem analisadas, sendo que 7 destes pacientes tiveram diagnóstico confirmado para ZIKV (6). A principal hipótese que descreve como o ZIKV foi se estabeleceu no Brasil foi a Copa Mundial de futebol que ocorreu em 2014, mas ainda é necessária uma análise extensa e retrospectiva (7).

Foram consultados os dados sobre ZIKV referentes ao período de dezembro de 2019 a dezembro de 2020, no Sinan Net. A taxa de incidência brasileira é 3,5 casos/100 mil hab., porém na região Nordeste tem a maior incidência, de 9,2 casos/ 100 mil hab., seguida das regiões Centro-Oeste, com 3,6 casos/ 100 mil hab., e a região Norte, com 2,8 casos/100 mil hab. O estado da Bahia concentra 47,9% de todos os casos nacionais de Zika (8).

Desde a associação entre infecção por ZIKV e complicações severas, como a Síndrome de Guillain-Barré (GBS) e a microcefalia, houve descobertas sobre a imunologia da infecção desse vírus, como a resposta imune cruzada entre o ZIKV e o vírus dengue (9).

A encefalite viral é qualquer doença do SNC que envolve infecção por vírus (10). Ela induz uma inflamação no parênquima cerebral (11). Na encefalite ocorre uma inflamação do parênquima cerebral associado com disfunção neurológica (12). Os sintomas da infecção do SNC são: cefaleia, fotofobia, alterações de consciência e convulsões (11). A meningoencefalite é a infecção e a inflamação tanto do parênquima cerebral quanto das leptomeninges (meninges aracnoide e pia-máter) (11).

Já a mielite significa inflamação da medula espinhal, a infecção é uma etiologia incomum para esta patologia, mas precisa de um diagnóstico rápido, pois suas consequências são graves, como paraplegia e morte (13). Suas manifestações clínicas são déficits neurológicos motores, sensitivos, autonômicos ou mistos. Houve relatos de casos de pessoas infectadas pelo ZIKV desenvolveram a mielite como complicação (14,15).

Os métodos diagnósticos são semelhantes entre essas 3 doenças: encefalite, meningoencefalite e mielite. São eles, exames de imagem como, tomografia computadorizada

(TC) de crânio – deve ser feito antes da punção lombar para evitar herniações, principalmente em casos com o rebaixamento do nível de consciência, convulsões, sinais neurológicos focais, sinais de hipertensão intracraniana (HIC) e pacientes imunocomprometidos, e ressonância magnética (RM) (16–18). Bem como testes laboratoriais como a análise líquórica focando na investigação de agentes etiológicos (Proteína C reativa - PCR), níveis proteicos e leucocitários, para avaliar diretamente a infecção viral (11,12,19).

Recentemente começaram a surgir casos de infecção no SNC em adultos, alguns artigos sugerem a associação, mas isso ainda não foi elucidado (1,20). Esta revisão sistemática, portanto, irá analisar trabalhos observacionais (estudos de caso controle e coorte) que avaliam a associação entre infecção do líquido (LCR) e desenvolvimento de doenças do SNC não congênitas, como encefalite, mielite e meningoencefalite. Além disso, se a carga viral e/ou o tempo de permanência do ZIKV no líquido aumenta o risco de desenvolver essas enfermidades do SNC.

Diante do exposto, demonstra-se a necessidade de investigação da existência de associação entre a infecção pelo ZIKV e o desenvolvimento de enfermidades do SNC, como encefalite, meningoencefalite e mielite.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Sumarizar sistematicamente as evidências de estudos que avaliaram a associação entre as infecções no SNC secundária a infecção por ZIKV.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Em 1947, o Zika vírus foi identificado na floresta de mesmo nome na região de Entebbe, na Uganda (21). Em 1952, começou a ser estudado o neurotropismo desse vírus ao descrever a capacidade dele, ao ser inoculado no SNC, de contaminar as células nervosas e, posteriormente o sangue, se tornando, uma infecção sistêmica. Além disso, foi pesquisado a capacidade de infectar insetos, sendo comprovado que o ZIKV conseguiu contaminar o *Aedes africanus*, surgindo uma dúvida se este poderia funcionar como vetor (22).

Em 2007, foi registrado o primeiro surto de ZIKV fora da África e Ásia, nas ilhas Yap na região da Micronésia, com 49 casos confirmados (3). Além da ilha Yap, outras ilhas do oceano Pacífico também tiveram surtos de ZIKV, no período de 2013 a 2016 (23–25). Em 2015, houve um aumento significativo que recém-nascidos com microcefalia e posteriormente foi investigada sua relação com a infecção prévia dessas gestantes, principalmente no estado do Pernambuco (26). Foi observado também aumento dos casos de Síndrome de Guillain-Barré em adultos, os primeiros casos foram observados entre 2013 e 2014 na Polinésia Francesa (27). Houve a ocorrência de casos esporádicos em locais como Tailândia, Malásia Leste, Camboja, Filipinas e Indonésia (28–34).

O ZIKV parece estar relacionado com o aumento da incidência de algumas síndromes, como observado com a GBS, no estado do Rio de Janeiro, em 2009 e 2013, com a introdução dos vírus H1N1 e dengue tipo 4, respectivamente, porém o aumento foi ainda maior quando o ZIKV chegou neste estado (35). Saltou de 60 casos anuais antes de 2009, para 115 casos na época do H1N1, depois para 85 casos em 2013 e em 2015 com o ZIKV voltou a crescer e chegou a 326 (36). A GBS é um conjunto de neuropatias periféricas agudas e possuem alguns subtipos, a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), neuropatia axonal motora aguda (AMAN), neuropatia axonal motora e sensitiva aguda (AMSAN) (37). A maioria dos casos de GBS são causados por infecções e recentemente o ZIKV mostrou-se uma nova etiologia para esta síndrome (38).

Também em 2015, o boletim epidemiológico brasileiro registrou aumento no número de nascidos vivos com microcefalia, no período que 2000 a 2015 foram 3248, sendo que 24%, ou seja, 784 nasceram em 2015, sendo cerca de 5 vezes maior quando comparado com os outros anos (39). A definição de microcefalia é tem relação com o perímetro cefálico que deve ter mais de 2 desvios padrão abaixo da média para o sexo e idade (40). Além da microcefalia, a Síndrome da Zika causa outros sinais e sintomas como por exemplo calcificações parenquimatosas ou cerebelares, ventriculomegalia, hipoplasia ou atrofia do SNC e função visual anormal (41). Por conta desse aumento surgiu a hipótese de ocorrer transmissão vertical, que foi observado alguns casos também na Polinésia Francesa, local endêmico para este vírus, bem como também houve aumento dos números de nascidos com microcefalia (42). Essa suposição era fortalecida, pois outros vírus também têm essa capacidade de infectar fetos, como é o caso do vírus da Dengue, Chikungunya, Nilo Ocidental e Febre Amarela (43–53). A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde brasileiro (MS), criaram critérios para investigar essa hipótese, tendo que eliminar outras causas possíveis de microcefalia nas crianças nascidas a partir de

2015, o valor de circunferência encefálica da OMS era menor e, portanto, mais restrito que o criado pelo MS, dessa forma, o número de casos de microcefalia no Brasil estariam acima do preconizado pela OMS (39,54). O ZIKV parece induzir a morte das células-tronco neurais humanas derivadas de células pluripotentes induzidas, isso interrompe a formação da neurosfera e reduz o crescimento dos organoides (esses modelos imitam o primeiro trimestre de gestação), isso poderia explicar melhor sobre as causas do aumento de microcefalia, aparentemente, ligado ao surto de ZIKV no Brasil (55).

Além das complicações neurológicas congênitas e no Sistema Nervoso Periférico, começaram a surgir casos de infecção por ZIKV e posterior comprometimento do SNC. Vários casos foram identificados ao longo do mundo, na maioria das vezes ou eram pessoas que moravam em locais endêmicos para o ZIKV ou haviam viajado para esses locais (56–61). Além da febre, esses pacientes apresentavam sinais e sintomas mais graves como redução do nível de consciência, anemia, parestesia, trombocitopenia, altos níveis de proteínas no líquido, presença de IgM para o ZIKV, pleocitose linfocítica e análise do RT-PCR para o ZIKV na urina foi positiva (56–59,61,62). Outro indicativo da interferência do ZIKV que foi observada em células adultas do SNC de roedores envolve disfunção de sinapses na região memória (hipocampo) e isso está relacionado a ativação excessiva de TNF- α , micróglia e complemento, mostrando que a deficiência cognitiva pode ser uma comorbidade (63). Além disso, o ZIKV tem a capacidade de infectar oligodendrócitos e desmielinizar o SNC maduro (64).

Em um dos relatos de caso foi encontrada em amostras do líquido e soro, relação albumina no líquido e sérica acima do valor de referência, isto representa uma provável disfunção na barreira hematoencefálica, indicando a possibilidade do ZIKV invadir o SNC e causar doenças mais graves (59). Em um estudo que utilizou um modelo animal primata para avaliar as doenças neurológicas percebeu-se que ocorria a destruição da barreira hematoencefálica (BHE) meníngea tanto na infecção aguda quanto após a infecção, porém é incerto determinar se essa interrupção ocorre antes ou após a entrada e replicação deste vírus no SNC (65).

Para fazer a realização desses diagnósticos é necessário utilizar a análise líquórica, além de identificar a neuropatologia ainda consegue definir sua etiologia, determinando se é infecção viral ou não (66). Flavovírus são conhecidos por secretar uma proteína chamada NS1 e ela vem sendo relacionada com infecções mais graves. Isso porque essa proteína compromete a integridade das células endoteliais microvasculares cerebrais. Quanto maiores o nível e o tempo circulante da proteína NS1 maior a chance de comprometer a integridade da barreira endotelial (67). O diagnóstico padrão ouro para a investigação nesse tipo de infecção é através da análise líquórica utilizando o teste molecular (RT-PCR) (68).

Em exames de imagens realizados em algumas pessoas que apresentavam sintomas neurológicos associado com exposição prévia ao ZIKV, a RM mostrou hiperssinal no tálamo, tronco cerebral, pedúnculo cerebelar, medula espinhal e substância branca subcortical (58,61,62). Além disso, a permanência do ZIKV na urina dura mais tempo quando comparado com o sêrum (69).

Um número crescente de artigos experimentais tenta explicar o neurotropismo do ZIKV, mas de forma geral os flavovírus tem a capacidade de invadir o SNC pela rota hematogênica, ou seja, atravessando a BHE (70). Aparentemente o ZIKV tem a capacidade de infeccionar as células endoteliais cerebrais que tem como função proteger os neurônios. Esta infecção é análoga ao que o vírus da hepatite C consegue causar, pois as células endoteliais microvasculares do cérebro humano (hBMECs) não são danificadas. Além disso o ZIKV induz e evita as respostas antivirais do gene estimulador de interferon (ISG) e interferon (IFN) para replicar continuamente nas hBMECs, portanto, elas se tornam um reservatório viral na BHE (71). Ademais, este vírus consegue infectar e ultrapassar o modelo Transwell da BHE sem comprometer a permeabilidade. A hipótese para explicar isso é que após o ZIKV infeccionar as células endoteliais da BHE, ele a ultrapassa de forma transcelular. Mas, também existe a possibilidade que suas partículas virais modulem seletivamente as junções da BHE (72).

Várias teorias surgiram para explicar o neurotropismo que o ZIKV possui. Uma delas é a de que o ZIKV tem relação com o receptor tirosina cinase (AXL), desta forma após este vírus invadir o SNC, seja pela via hematológica ou pelo líquido cefalorraquidiano, invadem as células da glia, pois elas possuem alta concentração de AXL, posteriormente atingem as células fundadoras – elas que geram os neurônios corticais – isso implicaria na microcefalia (73).

O silenciamento da expressão do gene *Tbr2* – tem função de regular a expressão gênica em IPC (células progenitoras intermediárias) – levando à microcefalia em humanos, portanto, a infecção por ZIKV gera depleção tanto de IPCs quanto a diferenciação de neurônios, além de que a infecção por este vírus pode induzir a apoptose de células não infectadas (74). O ZIKV é considerado um vírus neuroteratogênico assim como outros vírus como *Toxoplasma*, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simples (75). Para conseguir contaminar e intervir no desenvolvimento neurológico de fetos, foi proposto que este vírus também tem tropismo pelas células placentárias, no caso as células de Hofbauer que são os macrófagos placentários (76).

Um estudo composto por 171 indivíduos que apresentaram mielite ou encefalite entre 2021 a 2018 em Guadalupe, Caribe (77). As arboviroses foram responsáveis por 37 desses casos, sendo que, CHIKV causou 3, DENV 11 e ZIKV causou 23 infecções no SNC. Isso indica que ZIKV pode causar, como complicação, doenças no SNC (77). Um estudo epidemiológico conduzido na cidade de Nova Iguaçu, no Rio de Janeiro, selecionou 113 indivíduos que reportaram infecção por ZIKV e foram acometidos por anormalidades neurológicas como encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisia flácida aguda e GBS (78). A predominância das notificações era de pacientes do sexo feminino (62,8%) e a quarta década de vida foi a mais acometida (21,2%) (78). Contudo, é incerta a associação entre o desenvolvimento de infecções no SNC e a infecção por ZIKV, pois ainda não existem estudos que a comprovem.

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática.

4.2. PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Seguindo o mnemônico PECO, População, Exposição, Comparador e *Outcome* (Desfecho). Os indivíduos infectados pelo ZIKV (População), a presença de ZIKV no líquido (Exposição) comparada a sua ausência (Comparador), é um fator de risco para o desenvolvimento de encefalite, mielite, meningoencefalite e meningite (*Outcome* – Desfecho).

4.3. DEFINIÇÃO DE UNITERMOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA DE DADOS

O banco de dado utilizado na busca dos artigos foi o PubMed. O estudo foi realizado entre o período de fevereiro de 2021 e abril de 2022. A busca nas bases de dados ocorreu em julho de 2021, com atualização em agosto, a finalização da etapa de seleção dos artigos.

Para a obtenção dos descritores foi utilizado a estratégia PICO, como essa revisão abordou a associação entre infecções do líquido pelo ZIKV e o desenvolvimento de doenças do SNC. Os descritores escolhidos, com o auxílio do DECS foram: “central nervous system infection”, “zika virus infection”, “adult”, e os operadores booleanos usados foram “AND” e “OR”.

O detalhamento das estratégias utilizadas em cada base de dados e os resultados obtidos estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados para busca de artigos.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos
PubMed	#1 “Central Nervous System Infection” OR “CNS Infection”	159.022
	#2 “Zika Virus Infection” OR “ZIKV Infection”	7.322
	#3 “Adult”	8.285.171
	#1 AND #2 AND #3	1.518

4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os estudos publicados, nos anos de 2015 a 2021, que mostram pacientes que tiveram contato prévio com o ZIKV e diagnosticaram a presença desse vírus no LCR e posterior desenvolvimento de doenças do SNC, como encefalite, meningoencefalite, mielite e meningite.

Adicionalmente, foram incluídos estudos de coorte e caso controle, sem restrição de linguagem, em seres humanos, que apresentaram os resultados de exames de análise líquórica (testes molecular ou sorológico), além disso, a infecção pelo ZIKV precisa ser prévia ao desenvolvimento dos sinais e sintomas de infecção do SNC, como encefalite, meningoencefalite, mielite e meningite.

4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Artigos com dados incompletos sobre a análise líquórica, que não forneçam informações sobre a metodologia aplicada ou que só abordem microcefalia ou a Síndrome Guillain-Barré, foram excluídos. Foram excluídos também ensaios clínicos, relatos de casos, publicações de capítulos de livros, pôsteres, revisões sistemática ou narrativa, editoriais, protocolo de estudos, comunicações e editoriais.

4.6. PROCEDIMENTO DE COLETA E EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, obedecendo aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Na fase de triagem os estudos foram selecionados pela leitura do título e do resumo, e aqueles que preencheram os critérios de elegibilidade participaram da etapa seguinte, leitura do texto na íntegra. As discordâncias encontradas foram resolvidas por um terceiro avaliador em reunião de consenso.

Foi utilizado o gerenciador de referências Mendeley.

A extração dos dados foi realizada por dupla de revisores independentes, utilizando formulário do Google. Em linhas gerais esse formulário continha o título do artigo, autores, tamanho amostral, data de publicação, quando e o local onde foi feito o estudo, desenho de estudo, média de idade, distribuição por gênero e a incidência de infecção no SNC pelo ZIKV.

As variáveis incluídas nesse estudo foram, testes moleculares e sorológicos aplicados no líquido, idade, sexo, comorbidades e local.

4.7. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS TRABALHOS

A qualidade dos estudos foi avaliada pelos dois pesquisadores, de forma independente e cega, utilizando os critérios do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), em que verde significa que realizou completamente, amarelo realizou parcialmente e vermelho não realizou.

4.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

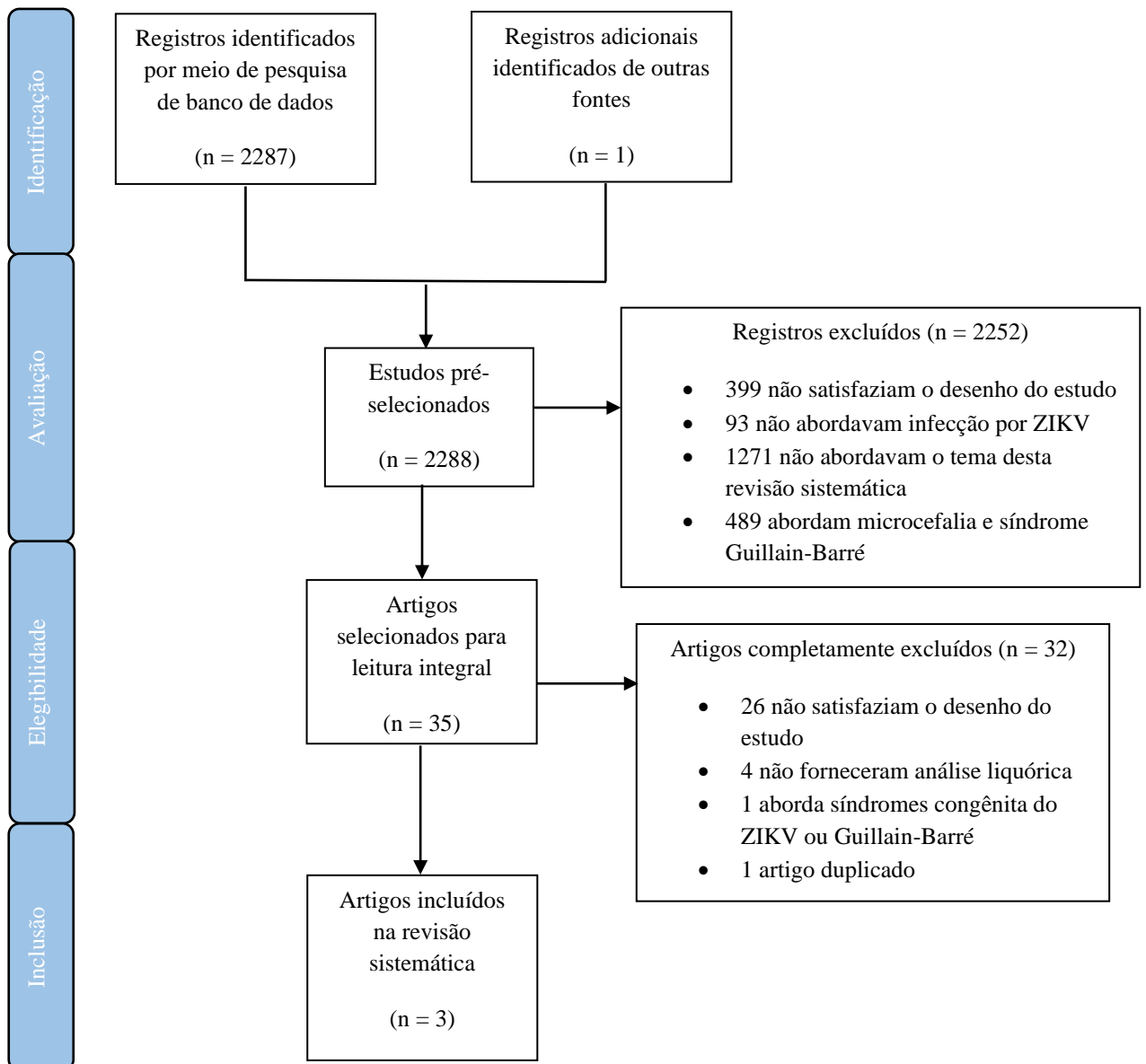
Como se trata de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. As informações terão sua originalidade preservada, assim como os créditos de autores e periódicos. O protocolo deste trabalho foi registrado na base de RS, o PROSPERO, na Universidade de York, com o número de registro CRD42021262643.

5. RESULTADOS

5.1. IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Dos 1518 artigos reunidos através da estratégia de busca, 35 textos completos foram selecionados para a leitura. Destes, foram descartados, 26 por não contemplar o desenho de estudo escolhido para esta revisão sistemática, 1 por abordar síndrome de Guillain-Barré, 4 por não realizarem análise líquórica e 1 artigo duplicado. Ao final da seleção, resultaram 3 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão propostos para a revisão sistemática (Figura 1) (79–82).

Figura 1 - Fluxograma da estratégia de busca de dados



5.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

As principais características dos estudos que foram incluídos estão na Tabela 1. As amostras variam de 40 a 201 participantes (n total = 382), com média de idade de 49,3 anos. Dois dos artigos abordou outras viroses, como Chikungunya e Dengue e os dados das etiologias das infecções no CNS foram separados (80,81). Apenas dois artigos destacaram comorbidades, diabetes e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (80,81). Essas informações estão especificadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Características dos estudos presentes na revisão sistemática

Autores	País	Ano	Amostra	Média de idade	Feminino	Masculino	Comorbidades
<i>De Lima et al.</i>	Brasil	2020	141	56	70	71	DM e HAS
<i>Ferreira et al.</i>	Brasil	2020	201	48	106	95	DM e HAS
<i>Da Silva et al.</i>	Brasil	2017	40	44	15	24	NR

NR: não referido; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; RM: ressonância magnética.

As amostras, dos três artigos selecionados para esta revisão, eram compostas por pacientes com alterações neurológicas com história de infecção por ZIKV e nos artigos que investigavam outras etiologias virais além do ZIKV, registraram as informações separadamente. Todos os artigos realizaram análise líquórica e utilizaram tanto testes moleculares quanto sorológicos (Tabela 2).

Tabela 2 – Diagnósticos dos estudos

Autores	RT-PCR CSF	RT-PCR Hemograma	RT-PCR urina	ELISA (IgM) CSF
<i>De Lima et al.</i>	●	●	●	●
<i>Ferreira et al.</i>	●	●	●	●
<i>Da Silva et al.</i>	●	●	●	●

RT-PCR: transcriptase reversa-reação de cadeia polimerase; ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática; IgM: imunoglobulina M.

●: Realizou o diagnóstico; ●: Não realizou o diagnóstico.

O estudo de *Ferreira et al.* foi realizado no Hospital da Restauração em Recife, responsável por 70% dos atendimentos a pacientes com doenças neurológicas no estado de Pernambuco. Foram recrutados pacientes com 18 anos ou mais, que se procuraram o serviço de internação de neurologia com suspeita de doença neurológica associada a arbovírus. A duração desse estudo foi de 12 meses. O objetivo principal foi analisar as características demográficas e clínicas dos 201 pacientes. Os testes diagnósticos utilizados foram teste de soro e líquido, bem como neuroimagem, estudos de condução nervosa e eletromiografia. Um neurologista sênior classificou os dados diagnósticos através das definições de casos padronizados e seriam diagnosticadas com doença no SNC, doença do SNP ou ambas. As amostras de soro e líquido foram testadas às cegas para ZIKV, Chikungunya e dengue, no laboratório de referência de flavivírus (Fundação Oswaldo Cruz). O diagnóstico viral foi realizado pela presença de RNA viral ou anticorpos IgM específicos nesses fluidos, caso fossem detectados mais de um tipo

vírus, os pacientes eram como portadores de infecção dupla. Caso fosse detectado dois vírus ao mesmo tempo pelo RT-PCR, os pesquisadores classificavam como co-infecção. A exclusão de falsos positivos entre ZIKV e dengue, por conta da reação cruzada, foi realizada através da análise de amostras com anticorpos IgM e anticorpos neutralizantes, pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT). Caso os pacientes apresentassem anticorpos neutralizantes para ZIKV e dengue, com o PCR negativo, eram classificados como infecção indeterminada por flavivírus. O teste estatístico utilizado foi o X^2 para comparar as variáveis categóricas ou o teste exato de Fisher caso as observações fossem menores que 5, em análise bicaudal. Nas análises contínuas que não tiveram distribuição normal, comparamos as medianas pelo teste de igualdade de medianas da amostra K. O valor de p bilateral $< 0,05$ e as análises foram feitas usando Stata, versão 14.1. A amostra tinha idade média de 48 anos, sendo que 106 eram mulheres, 56 tem hipertensão e 21 diabetes. Dos 148 pacientes com diagnóstico confirmado de arbovirose, 41 tinham mono-infecção por ZIKV. 50 pacientes tiveram seu líquido coletado para análise. O sintoma mais comum entre os 148 pacientes com infecção por arbovírus foram febre, artralgia e mialgia. Além disso, hash e conjuntivite eram sintomas mais comuns em pessoas infectadas por ZIKV. Dos 41 pacientes com mono-infecção por ZIKV 6 tiveram diagnóstico de doença no SNC e 2 tiveram doença do SNC e SNP, sendo que 5 tiveram detecção no líquido. Pacientes com infecção do SNC por ZIKV apresentaram com maior frequência com fraqueza facial, quadriplegia ou hiporreflexia, além disso recebiam mais comumente o diagnóstico de infecção no SNP. As síndromes neurológicas mais comuns nos pacientes com arbovirose positiva foram encefalite (11%), mielite (15%), encefalite disseminada aguda (5%) e síndrome de Guillain-Barré (32%) (80).

O segundo artigo, *De Lima et al.* (81), também foi realizado no Brasil, em 3 hospitais de referência, trata-se de uma coorte prospectiva e retrospectiva, o estudo foi iniciado em 2016 e foi concluído em 2018, os pacientes que foram hospitalizados em 2015 também foram incluídos. Os critérios de inclusão dos pacientes foram: apresentação de sintomas, compatíveis com doenças no SNC ou SNP, apresentados até 90 dias antes, com pelo menos 3 sintomas seguintes: febre, náusea/vômitos, *rash*, mialgia, cefaleia, dor retro-orbitária, petéquias e leucopenia. Os critérios de exclusão foram: crianças com menos de 1 ano e pessoas com histórico de doenças neurológicas crônicas ou sintomas relacionados com outras causas diferentes, como infecção bacteriana, doença vascular, trauma, intoxicação ou doença metabólica. Os diagnósticos realizados foram testes RT-PCR e sorológico no líquido e sangue. Os casos suspeitos ou confirmados de DENV, CHIKV e ZIKV foram os que estavam de acordo com a definição de caso e morte de acordo com o Ministério de Saúde brasileiro e apresentaram IgM/ELISA ou RT-PCR positivo nas amostras de sêrum ou líquido. As doenças neurológicas foram classificadas através da clínica, resultados laboratoriais e exames de imagem. A definição de encefalite seguiu os critérios do Consórcio Internacional de Encefalite. Após os testes, as pessoas que tinham diagnóstico de outra etiologia que não neuroarbovirose eram o grupo de comparação. Foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson na comparação de proporções e Kruskal-Wallis na comparação de medianas. O teste de normalidade aplicado foi Komogorov-Smirnov, sendo que todas as variáveis não apresentaram distribuição normal. Dos 141 pacientes incluídos no estudo, 93 destes foram diagnosticados com arbovirose de acordo com resultados

das análises por testes molecular (RT-PCR) e sorológico (ELISA), 4 deles apresentaram resultado positivo para ZIKV. Os sintomas mais prevalentes nos pacientes com distúrbios neurológicos foram febre, mialgia e cefaleia. A redução de nível de consciência foi mais comum nos pacientes de etiologia arboviral quando comparado com outras etiologias (81).

Da Silva et al., é um estudo de coorte, realizado no Brasil, entre dezembro de 2015 e maio de 2016 e compararam com as taxas de admissão por síndromes neurológicas antes do surto de ZIKV (dezembro de 2013 e maio de 2014). Para avaliar a infecção por ZIKV foi utilizado o algoritmo estabelecido pela Organização de Saúde Pan Americana (PAHO) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Os testes diagnósticos utilizados foram RT-PCR em sangue e líquido, se o resultado fosse negativo era testado por ELISA. Neste estudo, 7 pacientes dos 40 foram diagnosticados com encefalite e as admissões por essa doença aumentaram, após a documentação dos primeiros casos de ZIKV, de 0,4 para 1,4 por mês, quando comparado com o mesmo período. Além disso, 5 dos 7 pacientes com encefalite receberam resultado positivo para ZIKV (80).

Os artigos selecionados para esta revisão sistemática foram avaliados através do STROBE, útil para dimensionar a qualidade dos estudos e reduzir a ocorrência de viés (Quadro 2).

Quadro 2 – Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Tópico	Item	<i>De Lima et al.</i>	<i>Ferreira et al.</i>	<i>Da Silva et al.</i>
Título e Resumo	1	●	●	●
Introdução				
Contexto/Justificativa	2	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●
Métodos				
Desenho do Estudo	4	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●
Participantes	6	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●
Viés	9	●	●	●
Tamanho do Estudo	10	●	●	●
Variáveis Quantitativas	11	●	●	●
Métodos Estatísticos	12	●	●	●
Resultados				
Participantes	13	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●
Outras Análises	17	●	●	●
Discussão				
Resultados principais	18	●	●	●
Limitações	19	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●
Generalização	21	●	●	●
Outras Informações				
Financiamento	22	●	●	●

● Item atendido por completo; ● Item atendido parcialmente; ● Item não atendido

6. DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, conseguiu-se uma amostra total de 382 adultos, sendo que destes, 14 desenvolveram infecção no SNC, dentre elas temos, encefalite, meningoencefalite, mielite, mielite transversal, encefalomielite disseminada aguda e convulsão isolada (80–82). Observou-se que a incidência dessas infecções no SNC variava entre 0,71% e 17,5%, já a incidência nos estudos que não foram selecionados para esta revisão sistemática variavam entre 2,7% a 21,8% (80–82). O diagnóstico padrão ouro para a investigação nesse tipo de infecção é através da análise líquórica utilizando o teste molecular (RT-PCR), nos estudos selecionados para esta revisão sistemática, todos utilizaram esse método, complementando com outros como o teste sorológico (IgM) e a RM (80–82).

No estudo de *Ferreira et al.*, o número de pacientes do sexo feminino foi maior do que os do sexo masculino, 106 e 95, respectivamente, e a ocorrência de desenvolvimento de infecção no SNC é de 2,98%, enquanto, no estudo de *Da Silva et al.* é o inverso, número de homens é maior que o de mulheres, 24 e 15, respectivamente, tendo uma ocorrência de 17,5% (80,82). *Bentes et al.* incluíram 505 crianças com manifestações neurológicas e determinaram que 14 delas tinham a presença do ZIKV no líquido através do RT-PCR, sendo que 91% apresentaram diagnóstico para meningite, convulsão e encefalite, sendo que 75% das crianças infectadas pelo ZIKV eram do sexo masculino, o que corrobora com os dados encontrados no estudo de *Da Silva et al.* (82,83). Isso também foi observado no estudo de *Marinho et al.*, que contou com uma amostra de 208 crianças, o qual 62% da amostra era composta pelo sexo masculino, sendo que a taxa de incidência para doenças no SNC causadas pelo ZIKV foi de 4,3%. Bem como no estudo de *Lannuzel et al.*, que teve uma amostra de 87 indivíduos, sendo que 18 delas tiveram infecção no SNC (encefalite) pelo ZIKV e 55,6% eram do sexo masculino (84,85). *Acevedo et al.* apresentaram uma taxa de incidência de 6,25% sendo que sua amostra era composta por 10 homens e 6 mulheres (79). Observa-se que há uma maior ocorrência de casos de doenças no SNC no estudo com uma população majoritariamente masculina, levantando-se a hipótese de que o sexo feminino pode ser um fator protetivo para a infecção no LCR e posterior desenvolvimento de alterações no SNC, logo é necessária a realização de novos estudos para responder essa hipótese (79,80,82–85).

De Lima et al. obtiveram a média de idade mais elevada entre os estudos selecionados e a incidência mais baixa de doenças no SNC (0,71%), quando comparados com a amostra dos estudos de *Silva et al.*, que teve a média de idade de 44 anos e a incidência de 17,5% (81,82). *Lannuzel et al.* selecionaram uma amostra de adultos e crianças, com média de idade de 54 anos e obteve uma taxa de incidência de 21,8%, muito superior as taxas encontradas dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática (85). *Acevedo et al.* tiveram a média de idade mais baixa, 42 anos, com uma taxa de incidência de 6,25% (79). Isso pode indicar que indivíduos mais jovens podem ter um maior risco em desenvolver infecções no SNC com etiologia para o ZIKV, talvez por um processo de fortalecimento ou espessamento da barreira hematoencefálica durante os anos. *Salgado et al.* obtiveram a taxa de incidência ainda mais alta dos casos de doença no SNC em pacientes infectados pelo ZIKV, 30%, isso pode ser explicado pelo fato de que a amostra era composta apenas por crianças (86). Portanto, é preciso explorar essa hipótese

de faixa etária ser uma variável que pode alterar a incidência de infecções no sistema nervoso central secundário ao ZIKV e se há algum processo de fortalecimento da BHE (79,81,82,85,86).

Da Silva et al. tiveram a maior taxa de incidência (17,5%) e foi realizado na cidade do Rio de Janeiro, um ano após a copa de 2014, um evento que proporcionou a visita de milhares de pessoas de todo o mundo e o que também está relacionado com o aumento de casos de microcefalia por ZIKV. Observou-se que locais de grande circulação associado a períodos de aumento na circulação de pessoas pode estar relacionado com o aumento da circulação do ZIKV e consequentemente com a ocorrência de complicações neurológicas, como infecção no SNC (82).

De Lima et al. demonstraram a encefalite como a mais frequente infecção por CHIKV e DENV (81). Em infecções causadas pelo ZIKV, doenças no SNP são mais comuns do que no SNC, nos estudos de *Ferreira et al.* e *Da Silva et al.* sugerem que as complicações neurológicas mais incidente são as que envolvem o SNP, como GBS (80,82). No estudo de *Lannuzel et al.*, a amostra era composta de pacientes infectados pelo ZIKV, e a maioria teve complicações no sistema nervoso, sendo que a mais incidente foi encefalite seguida de GBS, o que contradiz os estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática (85). Isso pode indicar que pessoas infectadas com CHIKV e DENV tem um maior risco do que os infectados com ZIKV de desenvolver infecção no SNC, porém ainda são necessários mais estudos para confirmarem essa hipótese (80–82,85).

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática não descreveram como foi realizado o cálculo amostral, este é um importante método para definir qual seria a quantidade de indivíduos ideal para aferir as associações (80–82). Outro aspecto importante a ser levado em consideração é que nesta revisão sistemática apenas um pesquisador realizou a avaliação de qualidade metodológica e a busca dos artigos foi realizado em apenas uma base de dados, PubMed. Dessa forma, ampliando a busca em mais outra plataforma haveria a possibilidade de inclusão de mais trabalhos que pudessem enriquecer o estudo. Além disso, seria interessante a realização de estudos mais específicos que foquem em infecção por ZIKV e suas complicações no SNC, porém estudos que comparem esse vírus com outras etiologias virais também são relevantes para o meio científico, para que seja possível a comparação dos riscos e do estabelecimento de possíveis correlações.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática apresentou associação entre infecção por Zika vírus e desenvolvimento de infecção no sistema nervoso central em adultos, como encefalite, mielite e meningoencefalite.

Destaca-se também o fato de que foi observado que em amostras compostas majoritariamente por indivíduos do sexo masculino ocorria um aumento na incidência, isso pode indicar que mulheres podem ter algum fator protetivo que dificulte a infecção no sistema nervoso central pelo Zika vírus. Outra variável analisada foi a idade, e em amostras compostas por adultos mais jovens tiveram taxas de incidência maiores quando comparadas a amostras com indivíduos com idades maiores, isso pode indicar uma maior facilidade do Zika vírus que infectar o sistema nervoso central de pacientes mais jovens. Bem como, em locais com grande circulação de pessoas que aumenta a taxa de contaminação por Zika vírus e consequentemente a taxa de incidência das infecções no sistema nervoso central em adultos.

Ainda são necessários mais estudos, com amostras maiores e em localidades diversas para fortalecer essa associação, bem como avaliar a relação entre sexo, idade e local nas infecções do sistema nervoso central causadas pelo Zika vírus.

8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde do Brasil. Guia de vigilância em saúde 3ª edição [Internet]. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 2019. 741 p. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+3+-+Critérios+Diagnósticos+de+Infecção+Associada+à+Assistência+à+Saúde+Neonatalogia/9fa7d9be-6d35-42ea-ab48-bb1e068e5a7d>
2. Hasan SS, Sevvana M, Kuhn RJ, Rossmann MG. Structural biology of Zika virus and other flaviviruses. *Nature Structural & Molecular Biology* [Internet]. 2018;25(January). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41594-017-0010-8>
3. Kool JL, Ph D, Lanciotti RS, Ph D, Pretrick M, Dubray C, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. 2009;2536–43.
4. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Bartoloni A, et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *Journal of Clinical Virology*. 2015;63:10–3.
5. Weaver SC, Costa F, Garcia-blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika Virus History, Emergence, Biology, and Prospects for Control. 2017;69–80.
6. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. 2015;21(10):1885–6.
7. Zanluca C, Campos V, Melo A de, Luiza A, Mosimann P, Igor G, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. 2015;110(June):569–72.
8. Online S, Net S. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020. 2021;52(Tabela 1):1–31.
9. Screaton G, Culshaw A, Mongkolsapaya J. The immunology of Zika Virus. *F1000Res*. 2018;7(0):1–9.
10. world health organization (WHO). ICD-11 [Internet]. 2020. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/world>
11. Goldman, Lee; Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicina*. 2018.
12. Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis. *Neurologic Clinics* [Internet]. 2018;36(4):705–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.001>
13. Fontanela G, Flam EL, Siqueira A, Mendonça LG, Roberto J. Mielites infecciosas Infeccious myelitis. 2010;20:52–6.

14. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T huy, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *The Lancet* [Internet]. 2016;8(16):6736. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00644-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00644-9)
15. Muñoz LS, Barreras P, Pardo CA. Zika Virus-Associated Neurological Disease in the Adult: Guillain-Barré Syndrome, Encephalitis, and Myelitis. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2016;34(5).
16. Ziai WC, Iii JLL. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. 2008;22(4):427–68.
17. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The Management of Encephalitis : Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. 2008;07740.
18. Bennett, J. E.; Dolin, R.; Blaser MJ. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2019.
19. Asundi A, Cervantes-arslanian A, Lin NH, Barbosa F. *Infectious Myelitis*. 2019;472–81.
20. Powers AM, Ph D, Honein MA, Ph D. *Zika Virus*. 2016;1–12.
21. Dick GWA. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5).
22. Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5).
23. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue , chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012 – 2014. *Eurosurveillance* [Internet]. 2014;19(41):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.41.20929>
24. Ulloa JTS, Lagos EVJ, Fasce CAR. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island , South Pacific , 2014. 2016;665–8.
25. Dupont-rouzeyrol M, Connor OO, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J paul, et al. Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients , New Caledonia , 2014 Fatal Meningoencephalitis in Child and Isolation of *Naegleria fowleri* from Hot Springs in Costa Rica. 2015;21(2):381–2.
26. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Characteristics of the first cases of microcephaly possibly related to Zika virus reported in the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco State, Brazil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016;25(4).

27. Sudre B, Danielsson N, Rakotoarivony LM, Bortel W van, Zeller H, Jansa J. Zika virus infection outbreak French Polynesia. Rapid Risk Assessment [Internet]. 2014;(February):1–12. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf?time=0>
28. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotpisan P, et al. Detection of Zika Virus Infection in Thailand , 2012 – 2014. 2015;93(2):380–3.
29. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe , November 2013. Eurosurveillance [Internet]. 2014;19(4):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.4.20685>
30. Flahault A, Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, et al. Acute Zika Virus Infection after Travel to Malaysian Borneo , September 2014. 2015;21(5):911–3.
31. Nash R. Zika Virus Infection, Camboja 2010. 2012;18(2):349–51.
32. Alera MT, Hermann L, Tac-An IA, Klungthong C, Rutvisuttinunt W, Manasatienkij W, et al. Zika virus infection, philippines, 2012. Emerging Infectious Diseases. 2015;21(4):722–4.
33. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Case Report : Zika Virus Infection Acquired During Brief Travel to Indonesia. 2013;89(3):516–7.
34. Perkasa A, Yudhaputri F, Yohan B, Saw K, Myint A, Ledermann JP, et al. Isolation of Zika Virus from Febrile Patient , Indonesia Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. 2016;22(5).
35. Angelo JR, Fuller TL, Leandro BBS, Praça HLF, Marques RD, Ferreira JMC, et al. Neurological complications associated with emerging viruses in Brazil. 2020;148:70–5.
36. Angelo JR, Fuller TL, Leandro BBS, Praça HLF, Marques RD, Ferreira JMC, et al. Neurological complications associated with emerging viruses in Brazil. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2020 Jan 1;148(S2):70–5.
37. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. 2004;1653–66.
38. Cao-lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak caused by ZIKA virus infection in French Polynesia. 2017;387(10027):1531–9.
39. Epidemiológica S de VM. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 49. 2015;46(Figura 3):1–7.

40. Berg B. Microcephaly. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2014;(Cdc):1–2.
41. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS ONE*. 2020;15(12 December):1–27.
42. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance* [Internet]. 2014;19(13):20751. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>
43. Rn PW. yellow fever virus to an infant via breast milk. 2011;183(4):243–5.
44. Scotland HP, Place C. Perinatal Transmission of Yellow Fever ., 2011;17(9).
45. The Center for Disease Control and Prevention. West Nile Virus Activity — United States , September and Investigations of West Nile Virus Infections in Blood Transfusion and Organ Possible West Nile Virus Transmission to an Infant Through. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002;51(16):884–95.
46. Stewart RD, Bryant SN, Sheffield JS. Case Report West Nile Virus Infection in Pregnancy. 2013;2013:3–5.
47. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère B alex, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya Virus Infection during. 2010;16(3).
48. Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, Ge P, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections ´ union on the Island of La Re. 2008;5(3).
49. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. Vol. 65, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2010.
50. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;147(1).
51. Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virology Journal*. 2010;7.
52. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(3).
53. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: Prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*. 2008;111(5).

54. Jasarevic, Tarik; Lindmeier, Christian; Härtl G. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. 2016. Available from: [https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations)
55. Garcez PP, Loiola EC, da Costa RM, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus: Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* (1979). 2016;352(6287).
56. Pradhan F, Burns JD, Agameya A, Patel A, Alfaqih M, Small JE, et al. Case report: Zika virus meningoencephalitis and myelitis and associated magnetic resonance imaging findings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017;97(2).
57. Sarmiento-Ospina A, Vásquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Villamil-Gómez WE, Rodriguez-Morales AJ. Zika virus associated deaths in Colombia. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(5):523–4.
58. Mehta R, Soares CN, Medialdea-carrera R, Ellul M, Tullius M, Rosala-hallas A, et al. The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro , Brazil : A case series. 2018;(June 2016).
59. Soares CN, Brasil P, Carrera RM, Sequeira P, de Filippis AB, Borges VA, et al. Fatal encephalitis associated with Zika virus infection in an adult. *Journal of Clinical Virology*. 2016;83.
60. Mri T, Verio M, Systems GEM. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. 2016;
61. P. S, F. N, L. M, A.C. A, C. P, I. S, et al. Movement disorder development later after acute disseminated encephalomyelitis associated with Zika virus: Case report. *Neurology*. 2017;88(16 Supplement 1).
62. Mri T, Verio M, Systems GEM. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(16):1592–5.
63. Figueiredo CP, Barros-Aragão FGQ, Neris RLS, Frost PS, Soares C, Souza INO, et al. Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice. *Nature Communications*. 2019;10(1).
64. Schultz V, Cumberworth SL, Gu Q, Johnson N, Donald CL, Mccanney GA, et al. Zika Virus Infection Leads to Demyelination and Axonal Injury in Mature CNS Cultures. 2021;
65. Panganiban AT, Blair R v., Hattler JB, Bohannon DG, Bonaldo MC, Schouest B, et al. A Zika Virus Primary Isolate Induces Neuroinflammation, Compromises the Blood-

- Brain Barrier, and Upregulates CXCL12 in Adult Macaques. *Brain Pathology*. 2020;0–1.
66. Mello C da S, Cabral-Castro MJ, Faria LCS de, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Use of Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Neuroinvasive Dengue, Zika, and Chikungunya: A 19-year systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54.
 67. Rastogi M, Singh SK. Zika Virus NS1 affects the Junctional Integrity of Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Biochimie* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.06.011>
 68. Barreras P, Muñoz L, Cornblath D, Hopkins J, Rojas C, Ramos G, et al. Neurologic consequences of arbovirus infections New challenges. 2017;2014(2019):2016–7.
 69. Gourinat A claire, Connor OO, Calvez E, Goarant C. Detection of Zika Virus in Urine. 2015;21(1):84–6.
 70. Mustafá YM, Meuren LM, Coelho SVA, de Arruda LB. Pathways exploited by flaviviruses to counteract the blood-brain barrier and invade the central nervous system. Vol. 10, *Frontiers in Microbiology*. 2019.
 71. Mladinich MC, Schwedes J, Mackow ER. Zika virus persistently infects and is basolaterally released from primary human brain microvascular endothelial cells. *mBio*. 2017;8(4):1–17.
 72. Alimonti JB, Ribocco-Lutkiewicz M, Sodja C, Jezierski A, Stanimirovic DB, Liu Q, et al. Zika virus crosses an in vitro human blood brain barrier model. *Fluids and Barriers of the CNS* [Internet]. 2018;15(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0100-y>
 73. Nowakowski TJ, Pollen AA, di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression analysis highlights AXL as a candidate zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2016;18(5):591–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.03.012>
 74. Lin MY, Wang YL, Wu WL, Wolseley V, Tsai MT, Radic V, et al. Zika Virus Infects Intermediate Progenitor Cells and Post-mitotic Committed Neurons in Human Fetal Brain Tissues. *Scientific Reports* [Internet]. 2017;7(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13980-2>
 75. Kim K, Shresta S. Neuroteratogenic Viruses and Lessons for Zika Virus Models. *Trends in Microbiology* [Internet]. 2016;24(8):622–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.06.002>
 76. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O’Neal JT, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host and Microbe* [Internet]. 2016;20(1):83–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015>

77. Chaumont H, Roze E, Tressières B, Lazarini F, Lannuzel A. Central nervous system infections in a tropical area: influence of emerging and rare infections. *European Journal of Neurology*. 2020;27(11).
78. Gabrielle K, Barbosa E, Maia S, Orsini M, Fiorelli R, Teixeira S, et al. Prevalence of neurological complications associated with Zika virus in a Brazilian metropolis. 2018;10:61–4.
79. Acevedo N, Waggoner J, Rodriguez M, Rivera L, Landivar J, Pinsky B, et al. Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8(JAN).
80. Brito Ferreira ML, Militão de Albuquerque M de FP, de Brito CAA, de Oliveira França RF, Porto Moreira AJ, de Moraes Machado MÍ, et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. 2020;(January):19–21.
81. de Lima ECB, Montarroyos UR, de Magalhães JJF, Dimech GS, Lacerda HR. Survival analysis in non-congenital neurological disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2020;62.
82. da Silva, Ivan Rocha Ferreira; Frontera, A. Jennifer; Bispo de Filippis, Ana Maria; Moreira do Nascimento OJose. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. 2017;1–9.
83. Bentes AA, de Castro Romanelli RM, Marinho PES, Crispim APC, Loutfi KS, Viegas ECC, et al. Risk factors for neurological complications in children with Flavivirus infection. *Journal of NeuroVirology* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-021-01003-w>
84. Marinho PES, Costa GB, Crispim APC, Alvarenga PPM, Candiani TMS, Alvarenga AM, et al. The impact of viral infections on childhood central nervous system infections. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2021;140:104853. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104853>
85. Lannuzel A, Fergé JL, Lobjois Q, Signate A, Rozé B, Tressières B, et al. Long-term outcome in neuroZika: When biological diagnosis matters. *Neurology*. 2019;92(21):e2406–20.
86. Salgado DM, Vega R, Rodríguez JA, Niño Á, Rodríguez R, Ortiz Á, et al. Clinical, laboratory and immune aspects of Zika virus-associated encephalitis in children. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;90:104–10.