



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Análise da correlação entre arboviroses epidêmicas no
Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de
Guillain-Barré: revisão sistemática da literatura**

Jamille Asevedo Viana

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(ficha catalográfica fornecida pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA)

Viana, Jamille Asevedo

Análise da correlação entre arboviroses epidêmicas no Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de Guillain-Barré: revisão sistemática da literatura / Jamille Asevedo Viana. -- Salvador, 2016.
6 f.

Orientador: Carlos Roberto Brites Alves.

TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), 2016.

1. Infecções por arbovírus. 2. Dengue. 3. Febre de Chikungunya. 4. Infecção pelo Zika vírus. 5. Síndrome de Guillain-Barré. I. Brites Alves, Carlos Roberto. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Análise da correlação entre arboviroses epidêmicas no Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de Guillain-Barré: revisão sistemática da literatura

Jamille Asevedo Viana

Professor orientador: **Carlos Roberto Brites Alves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

Monografia: *Análise da correlação entre arboviroses epidêmicas no Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de Guillain-Barré: revisão sistemática de literatura*, de **Jamille Asevedo Viana**.

Professor orientador: **Carlos Roberto Brites Alves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Carlos Roberto Brites Alves** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Intensiva e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Mitermayer Galvão dos Reis**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Áurea Angelica Paste**, Professora do Departamento de Medicina Intensiva e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

*A insignificância, meu amigo, é a essência da existência. Ela está conosco em toda parte e sempre. (...) é preciso amar a insignificância, é preciso aprender a amá-la. (extraído do livro “Festa da insignificância”, de **Milan Kundera**)*

Aos meus pais, **Tadeu Viana e Maria
do Livramento**, minhas maiores
inspirações na vida

EQUIPE

- Jamille Asevedo Viana, Faculdade de Medicina da Bahia/UFB. Correio-e: jamille.aviana@gmail.com; e
- Carlos Roberto Brites Alves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor **Carlos Roberto Brites Alves**, pela oportunidade ímpar de desenvolver este trabalho. Meus especiais agradecimentos pela disponibilidade e pela colaboração durante esta caminhada.
- Aos professores **Mitermayer Galvão dos Reis** e **Áurea Angelica Paste**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela ajuda, disponibilidade e correções sugeridas.
- À Professora **Sumaia Boaventura** pelo encorajamento e lições aprendidas frente a este desafio.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	3
ÍNDICE DE SIGLAS	4
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
IV. REVISÃO DA LITERATURA	8
IV.1. INTRODUÇÃO: AS ARBOVIROSES	8
IV.1.1. Dengue	11
IV.1.2. Chikungunya	13
IV.1.3. Zika	15
IV.2. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	17
V. METODOLOGIA	20
VI. RESULTADOS	23
VI.1. DADOS BIBLIOMÉTRICOS	24
VI.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	26
VI.2.1. Idade	26
VI.2.2. Sexo	26
VI.3. QUADRO CLÍNICO INICIAL	26
VI.4. QUADRO NEUROLÓGICO	28
VI.4.1. Dificuldade de deambular	28
VI.4.2. Alteração da força muscular	29
VI.4.3. Alteração do tônus muscular	29
VI.4.4. Alteração dos reflexos profundos	29
VI.4.5. Alteração da sensibilidade	30
VI.4.6. Alteração de nervos cranianos	30
VI.4.7. Alteração de sistema nervoso autônomo	31
VI.4.8. Alteração esfinteriana	31
VI.5. EXAMES COMPLEMENTARES	31
VI.5.1. Estudos eletroneuromiográficos	31
VI.5.2. Estudos de neuroimagem	34
VI.5.2.1 Tomografia computadorizada	34
VI.5.2.2. Ressonância magnética	34
VI.5.3. Estudo do líquido cefalorraquidiano	35
VI.5.4. Outros exames complementares	36
VI.6. ISOLAMENTO VIRAL E EXAMES ESPECÍFICOS	37
VI.7. EVOLUÇÃO	38

VI.7.1. Intervalo de tempo entre o início do quadro clínico inicial e a primeira manifestação neurológica (em dias)	38
VI.7.2. Tempo de internamento (em dias)	39
VI.7.3. Uso de tratamento específico	39
VI.7.4. Necessidade de cuidados intensivos	40
VI.7.5. Tempo de recuperação da mobilidade (em dias)	40
VI.7.6. Condição de saída	41
VII. DISCUSSÃO	44
VIII. CONCLUSÕES	53
IX. SUMMARY	54
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
XI. APÊNDICES	63
Apêndice I. Ficha de registro de dados	64
Apêndice 1. Artigos excluídos do estudo	66
Apêndice 2. Artigos incluídos no estudo	67

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, TABELAS E QUADROS

FIGURA

FIGURA I. Ciclo de transmissão dos arbovírus	8
FIGURA II. <i>Aedes aegypti</i> (à esquerda) e <i>Aedes albopictus</i> (à direita)	10
FIGURA III. Casos prováveis e taxa de incidência, por semana epidemiológica, Brasil, 2014, 2015 e 2016	12
FIGURA IV. Chikungunya: a rota da doença no mundo	14
FIGURA V. Casos prováveis e confirmados de febre chikungunya por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 13, Brasil, 2016	15
FIGURA 1. Ressonância magnética referente ao caso descrito por Fontes et al., 2016	35

QUADRO

QUADRO I. Principais famílias dos arbovírus	9
QUADRO II. Descritores utilizados como estratégia de busca	21
QUADRO 1. Alterações descritas nos estudos eletroneuromiográficos	32
QUADRO 2. Alterações descritas na ressonância magnética	34
QUADRO 3. Características principais dos 17 estudos selecionados	42

TABELAS

TABELA 1. Frequência de ocorrência pelo ano de publicação dos artigos	25
TABELA 2. Frequência de origem pelo país de publicação dos artigos	25
TABELA 3. Sinais e sintomas iniciais, por ordem de frequência, nos 18 artigos	27
TABELA 4. Frequência das características clínicas das infecções pelo vírus da dengue, vírus da zika e vírus da chikungunya	28
TABELA 5. Uso de tratamento específico, por ordem de frequência	39

ÍNDICE DE SIGLAS

DENV. Vírus da dengue

CHIKV. Vírus da chikungunya

ZIKV. Vírus da zika

SBG. Síndrome de Guillain-Barré

LCR. Líquido cefalorraquidiano

PCR. *Polimerase-Chain-Reaction*

IGIV. Imunoglobulina humana intravenosa

I. RESUMO

Análise da correlação entre arboviroses epidêmicas no Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de Guillain-Barré: revisão sistemática de literatura. Introdução: As arboviroses são infecções virais causadas por arbovírus (do inglês, “*arthropode-borne virus*”), transmitidas aos seres humanos através da picada de vetores artrópodes hematófagos e causadoras de doenças infecciosas que têm representado constantes ameaças mundiais. No Brasil, as arboviroses estão associadas a grandes epidemias, tais como a dengue, a chikungunya e, mais recentemente, a zika. Estas são doenças febris, de caráter inespecífico e todas veiculadas pelos mesmos vetores – *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Nos últimos anos, tem-se evidenciado o aumento do número de casos de comprometimento do sistema nervoso central em pacientes acometidos por estas arboviroses, tal como a síndrome de Guillain-Barré: uma polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda, de caráter inflamatório/autoimune, que geralmente se manifesta como uma fraqueza muscular ascendente. **Objetivo:** investigar na literatura, através de uma revisão sistemática, a correlação entre arboviroses epidêmicas no Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de Guillain-Barré. **Metodologia:** análise secundária de dados obtidos a partir da busca sistematizada de artigos nas bases de dados MEDLINE, SCielo e LILACS, entre o período de 1966 a 2016. **Resultados:** foram encontrados 17 artigos referentes a associação de dengue, chikungunya ou zika com a síndrome de Guillain-Barré. Em 84,6% dos pacientes, relatou-se comprometimento da força muscular, sendo que 62,1% evoluiu com tetraparesia de padrão ascendente e 34,8% com paraparesia de membros inferiores. A hiporreflexia ou arreflexia foi observada em 75,75% dos casos e em 83,9% houve paralisia de nervo facial. A dissociação albumino-citológica foi evidenciada em 89,7% e o estudo eletroneurofisiológico apresentou padrão compatível com polirradiculoneuropatia desmielinizante em 97,3% dos pacientes. Nenhum óbito foi relatado. **Conclusão:** há evidências da associação de dengue, chikungunya e zika com a síndrome de Guillain-Barré, sendo importante incluí-las no rol de etiologias infecciosas, sobretudo em territórios com epidemias vigentes.

Palavras chave: 1. Infecções por arbovírus; 2. Dengue; 3. Febre de Chikungunya; 4. Infecção pelo Zika vírus; 5. Síndrome de Guillain-Barré.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Pesquisar na literatura especializada a correlação entre as arboviroses epidêmicas no Brasil (dengue, chikungunya e zika) e a síndrome de Guillain-Barré.

SECUNDÁRIOS

1. Avaliar qual arbovirose (dengue, chikungunya ou zika) apresentou maior associação com a síndrome de Guillain-Barré; e
2. Pesquisar dados sobre quais aspectos clínico-laboratoriais estavam presentes na síndrome de Guillain-Barré quando associada às arboviroses estudadas.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As arboviroses são infecções virais causadas por arbovírus (do inglês, “*arthropode-borne virus*”), transmitidas aos seres humanos através da picada de vetores artrópodes hematófagos. Estima-se que cerca de 130 espécies possam causar doenças infecciosas (Gao et al., 2010) que, no último século, têm representado constantes ameaças mundiais, alcançando grande relevância para saúde pública.

No Brasil, as arboviroses estão associadas a grandes epidemias, tais como a dengue, a chikungunya e, mais recentemente, a zika. Estas são doenças febris, de caráter inespecífico e todas veiculadas pelos mesmos vetores – *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*.

Devido à extensão e às condições climáticas do território brasileiro, à circulação simultânea dos vírus da dengue (DENV), da chikungunya (CHIKV) e da zika (ZIKV) e à ampla infestação pelos vetores, o cenário atual no país não é animador, alertando as autoridades sanitárias, científicas e políticas a respeito da necessidade de maior investigação sobre os efeitos dessas doenças na população.

Nos últimos anos, tem-se evidenciado o aumento do número de casos de comprometimento do sistema nervoso central em pacientes acometidos por essas arboviroses, dentre essas, está a síndrome de Guillain-Barré (SBG): uma polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda, de caráter inflamatório/autoimune, que geralmente se manifesta como uma fraqueza muscular ascendente.

Tendo em vista que não se sabe quais proporções estas epidemias poderão tomar, sobretudo em escala mundial, e quais sequelas neurológicas ficarão na população, este estudo se propôs a avaliar a correlação de dengue, chikungunya e zika com a síndrome de Guillain-Barré, avaliando qual delas apresentou maior associação e quais aspectos clínico-laboratoriais foram os mais predominantes na síndrome neurológica quando associada a estas arboviroses.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. INTRODUÇÃO: AS ARBOVIROSES

As arboviroses são infecções virais causadas por agentes denominados arbovírus, transmitidas na natureza entre os hospedeiros suscetíveis, através da picada de vetores artrópodes hematófagos. O termo arbovírus deriva da expressão inglesa “*arthropode-borne virus*” e designa os vírus que são veiculados pelos artrópodes, tais como mosquitos, carrapatos e pulgas. Os arbovírus possuem uma ampla variação de hospedeiros vertebrados e invertebrados, podendo infectar mamíferos, aves, répteis e insetos (Karabatsos, 1985).

O vírus, para ser classificado como um arbovírus, necessita preencher os seguintes critérios: (1) ser capaz de infectar vertebrados e invertebrados; (2) iniciar viremia em hospedeiro vertebrado por período de tempo suficiente para permitir a aquisição do vírus pelo vetor invertebrado; e (3) produzir infecção persistente nas glândulas salivares dos vetores invertebrados de modo a promover a propagação do vírus para outros animais hospedeiros (Murray et al., 2006). Deste modo, um ciclo completo de infecção ocorre, conforme ilustra a **FIGURA I**.

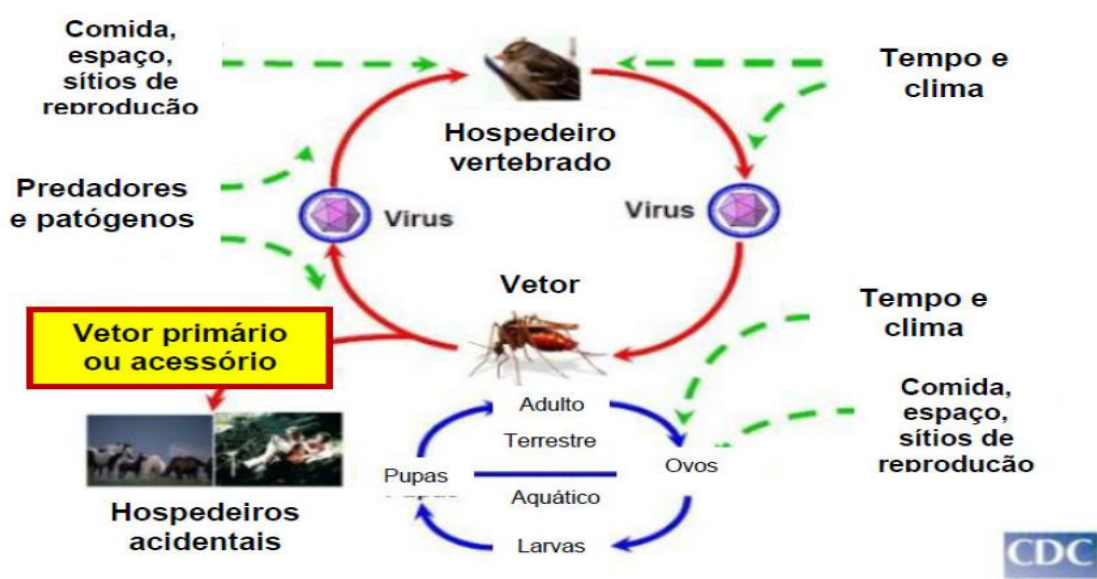


FIGURA I. Ciclo de transmissão dos arbovírus

Fonte: Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2008

Estima-se que mais de 550 espécies de arbovírus já foram identificadas, das quais mais de 130 podem causar doenças infecciosas (Gao et al., 2010). Em sua quase totalidade as arboviroses são zoonoses, isto é, doenças transmitidas entre vertebrados e humanos.

Os arbovírus atualmente registrados são classificados, de acordo com suas características físico-químicas, em cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (Pinheiro et al., 1996). A maioria pertence às três primeiras famílias citadas e são particularmente importantes para saúde pública (Griffin, 2007; Gubler et al., 2007; Lindenbach et al., 2007; Schmaljohn & Nichol, 2007). O **QUADRO I** traz alguns dos principais arbovírus organizados de acordo com as famílias.

QUADRO I. Principais famílias dos arbovírus

Família	Vírus
<i>Flaviviridae</i>	Bussuquara
	Cacipacore
	Dengue
	Encefalite de Saint Louis
	Encefalite Japonesa
	Febre Amarela
	Iguape
	Ilheus
	Oeste do Nilo
	Rocio
	Zika
<i>Togaviridae</i>	Chikungunya
	Encefalite Equina do Leste
	Mayaro
<i>Bunyaviridae</i>	Oropouche

As arboviroses têm representado constantes ameaças mundiais, alcançando grande relevância para saúde pública devido a uma gama de fatores que propiciam a amplificação da transmissão viral. Dentre estes fatores, encontram-se as mudanças climáticas drásticas, os desmatamentos clandestinos e descontrolados, a migração e ocupação populacionais desordenadas e as péssimas condições sanitárias encontradas em grande parte do planeta aliados à diversidade de agentes infecciosos envolvidos, à variedade de manifestações clínicas apresentadas e à dificuldade de implementação de medidas sanitário-educativas para prevenção da doença e controle efetivo dos vetores (Cleton et al., 2012).

A clínica das arboviroses está associada a uma doença sistêmica discreta que cursa com febre, calafrios, cefaleia, mialgias e outros sintomas semelhantes ao da síndrome gripal. Na maioria das vezes, a doença não costuma progredir além desse ponto. Entretanto, em alguns casos, o vírus consegue alcançar tecidos-alvo críticos, como o cérebro, o fígado, a pele e os vasos sanguíneos, podendo resultar em acometimentos mais graves – mielite, meningite, encefalite, hemorragia, choque (Murray et al., 2006).

O Brasil apresenta cerca de 8.516.000 km² de extensão territorial (IBGE, 2015) e situa-se, predominantemente, na zona climática tropical, apresentando condições favoráveis para a existência e multiplicação dos vetores transmissores dos arbovírus. Segundo dados do Instituto Evandro Chagas, aproximadamente 210 arbovírus circulam no território, sendo que cerca de 37 são capazes de provocar doenças em humanos. Destes, três estão associados a epidemias que assolam o Brasil: a dengue, a chikungunya e a zika. Estas são doenças febris, de caráter inespecífico e todas veiculadas pelos mesmos vetores - *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (**FIGURA II**) - representando, portanto, um grande desafio para saúde pública brasileira e mundial.

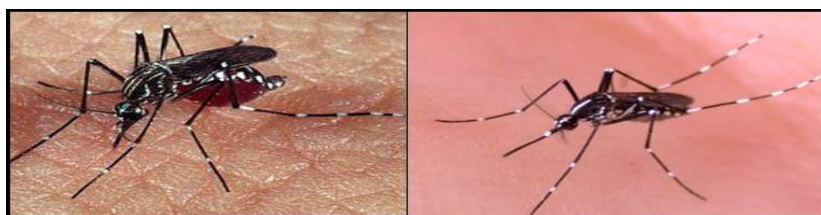


FIGURA II. *Aedes aegypti* (à esquerda) e *Aedes albopictus* (à direita)

Fonte: Center for Disease Control and Prevention (CDC)

IV.1.1. Dengue

O vírus da dengue (DENV) é a causa da arbovirose mais comum do mundo – sendo endêmica em pelo menos 100 países na Ásia, no Pacífico, nas Américas, África e Caribe (CDC, 2016) – e o flavivírus mais importante presente no Brasil. Atualmente, aproximadamente 40% da população mundial vive em zonas de risco para a transmissão deste vírus e cerca de 50 a 100 milhões de indivíduos são infectados anualmente, segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), representando, pois, uma importante causa de morbimortalidade nestas áreas.

As primeiras evidências mundiais do DENV ocorreram no final do século XVIII, com epidemias relatadas na África e na Ásia (Lindenbach et al., 2007). Entretanto, somente a partir de meados do século XX, tornou-se problema de saúde pública mundial. Acredita-se que a IIª Guerra Mundial foi acontecimento crucial para a propagação do vírus. No Brasil, os primeiros casos relatados de dengue datam do final do século XIX, no Rio de Janeiro e em Curitiba (Schatzmayr, 2000), embora o primeiro caso documentado clínico-laboratorialmente ocorreu em 1981-1982, na cidade de Boa Vista/Roraima (Osanaí, 1984). Alguns anos depois, em 1986, houve epidemias no Rio de Janeiro e em algumas capitais do Nordeste (Schatzmayr, 2000). Desde então, a dengue vem se alastrando pelo Brasil de maneira descontrolada.

No Brasil, a dengue ocorre em todos os estados (Brasil, 2015). No ano de 2015, 1.587.080 casos suspeitos de dengue foram notificados, tendo a região Sudeste registrados o maior número de casos (997.268 casos; 62,8%). A região Nordeste ocupou o segundo lugar com 293.567 casos (18,5%), com a Bahia tendo registrado 51.095 casos prováveis. Neste mesmo ano, 839 óbitos por dengue foram confirmados (Secretaria de Vigilância/MS, 2015). Em 2016, até a Semana Epidemiológica 13 (03/01/2016 – 02/04/2016), já foram registados 802.429 casos suspeitos – **FIGURA III** (Secretaria de Vigilância/MS, 2016).

O DENV é representado por quatro sorotipos – DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 – e a sua transmissão é feita pela picada da fêmea de mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus*. No Brasil, o principal vetor é o *A. aegypti*, não havendo relatos de transmissão de dengue pelo *A. albopictus* até o presente momento, embora possa

representar um risco eminente (Pessoa et al., 2013). Os quatro sorotipos do DENV circulam em território brasileiro, sendo que o DENV-4 ressurgiu no estado de Roraima, em 2010, e logo após, foi identificado em outras regiões do país (Ministério da Saúde, 2010).

A dengue é uma doença de caráter sistêmico e de evolução aguda. Apresenta um amplo espectro clínico que varia de quadros assintomáticos a manifestações graves ou atípicas. Em geral, os pacientes infectados pelo DENV apresentam-se com febre alta abrupta com duração de 2-7 dias, muitas vezes acompanhada de cefaleia, dor retro-orbitária, astenia, náuseas/vômitos, mialgia, artralgia, rubor facial e eritema cutâneo (WHO, 2009).

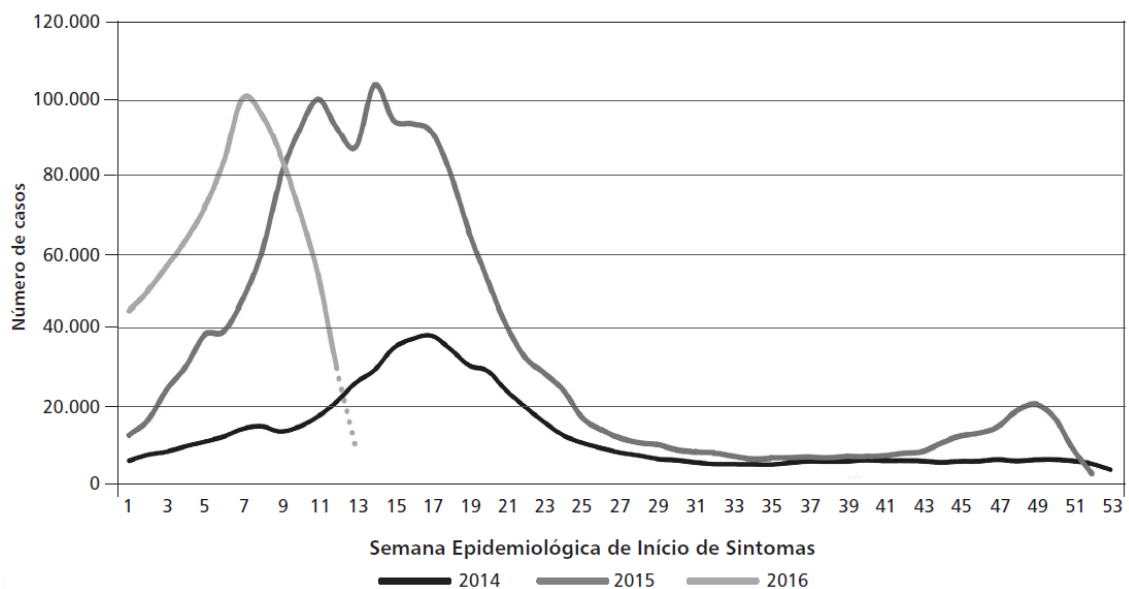


FIGURA III. Casos prováveis e taxa de incidência, por semana epidemiológica, Brasil, 2014, 2015 e 2016

O desfecho da maioria dos casos costuma ser favorável, contudo vêm sendo descritas associações e complicações da dengue com outras doenças durante o seu curso clínico, tais como miocardite (Ministério da Saúde, 2007), hepatite (Malavige et al., 2004; Ministério da Saúde, 2007), insuficiência hepática (Singhi et al., 2007), síndrome hemolítico-urêmica (Malavige et al., 2004), encefalite (Martinez-Torres et al., 2008), síndrome de Guillain-Barré (Santos et al., 2004), dentre outras.

IV.1.2. Chikungunya

Chikungunya é uma arbovirose emergente no Brasil de grande importância para a saúde pública. O vírus da chikungunya (CHIKV) pertence à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*, sendo transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Ministério da Saúde, 2015). Quatro linhagens diferentes do vírus circulantes no planeta foram relatadas: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano – ECSA, Asiático e Oceano Índico – IOL (Powers et al., 1955; Weaver, 2014).

O CHIKV é transmitido pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Aedes*, porém podem ocorrer casos de transmissão vertical ou por via transfusional (Ministério da Saúde, 2015). A transmissão vertical ocorre, quase exclusivamente, durante o período intraparto em gestante virêmicas, provocando, muitas vezes, infecção grave no neonato afetado. Ao passo que a transmissão por via transfusional é rara se respeitados os protocolos.

O CHIKV foi descrito pela primeira vez em 1953, na região correspondente à Tanzânia, durante um surto que havia sido atribuído equivocadamente ao vírus da dengue (Ross, 1956; Carey, 1971). A partir de então, surtos foram identificados em países da África, da Ásia, Europa, Oceanos Índico e Pacífico. Em outubro de 2013, foi documentada, pela primeira vez, a transmissão autóctone da doença nas Américas nas Ilhas do Caribe (WHO, 2014), resultando em milhares de infecções. O CHIKV vem se alastrando por todo continente americano desde então.

No Brasil, a transmissão autóctone foi documentada em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque/Amapá e, em seguida, na cidade de Feira de Santana/Bahia (Conteville et al., 2016). Até essa data, todos os casos de chikungunya registrados eram alóctones.

A rota da chikungunya pelo mundo está representada na **FIGURA IV**.

No ano de 2014, 3.657 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya foram registrados em oito municípios, pertencentes aos estados da Bahia, Amapá, Roraima, Mato Grosso do Sul, e ao Distrito Federal. Em 2015, foram notificados 38.332

casos suspeitos, distribuídos em 696 municípios, dos quais 13.236 foram confirmados e, em 2016 (até a Semana Epidemiológica 13 – 03/01/2016 a 02/04/2016), 39.017 casos suspeitos foram notificados, distribuídos em 1.126 municípios, sendo que 6.159 foram confirmados – **FIGURA V** (Secretaria de Vigilância/MS, 2015).



FIGURA IV. Chikungunya: a rota da doença no mundo

Fonte: Infográfico “Aedes em foco: arboviroses em expansão no Brasil”/FIOCRUZ, 2015

A infecção por CHIKV produz uma síndrome febril de início súbito, associada à dor articular intensa e debilitante, cefaleia, mialgia e erupção cutânea (Tesh, 1982; Das et al., 2010). Em virtude da intensidade dos sintomas articulares e da posição antálgica adquirida pelos pacientes acometidos, o nome chikungunya significa “aquele que se curva”, na língua Makonde, falada no sudeste da Tanzânia e no norte de Moçambique (Robinson, 1955).

A maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas e evoluem de maneira favorável dentro do período de uma semana, embora as dores articulares possam persistir por meses ou até anos. Em alguns casos, a doença pode evoluir de modo mais grave e até culminar em óbitos, sobretudo em pacientes com comorbidades, idosos e crianças (Ministério da Saúde, 2015).

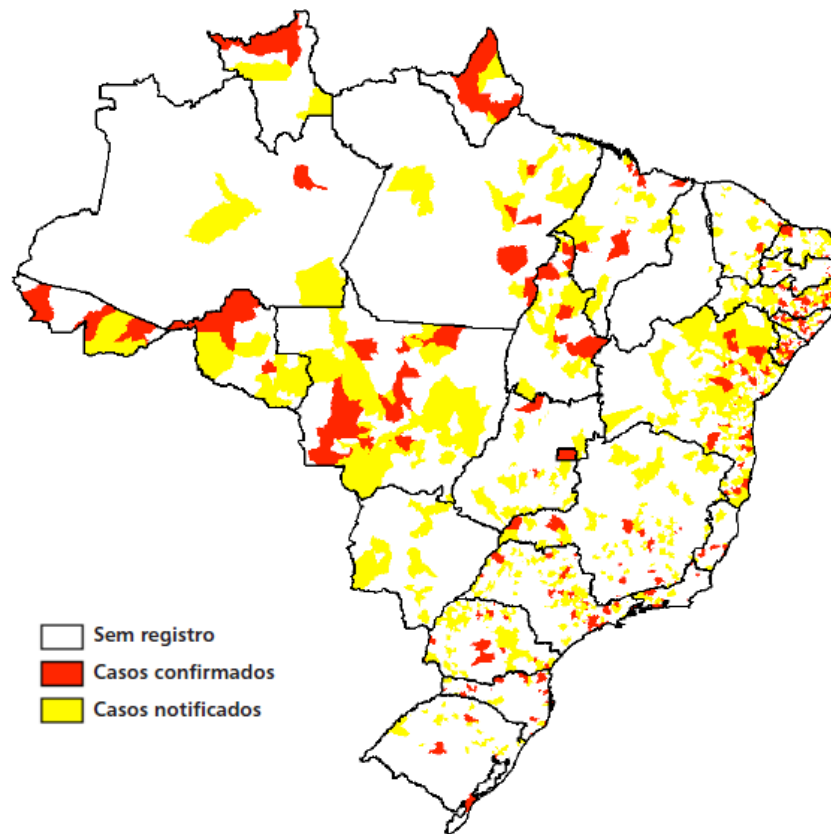


FIGURA V. Casos prováveis e confirmados de febre chikungunya por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 13, Brasil, 2016

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/SINAN

Embora os quadros graves não sejam tão comuns, manifestações neurológicas (meningoencefalites, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar), oculares (neurite óptica, retinite, uveíte), cardiovasculares (miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia), cutâneas (dematoses vesiculobolhosas, hiperpigmentação por fotossensibilidade), renais (nefrite, insuficiência renal aguda), entre outras, têm sido observadas (Ministério da Saúde, 2015) e assim requerem maiores estudos.

IV.1.3. Zika

O vírus da zika (ZIKV) é um flavivírus causador de uma doença febril aguda que vem se propagando por vários países nos últimos dois anos. Foi isolado pela

primeira vez em uma fêmea do macaco *Rhesus* na Floresta Zika (daí o nome do vírus), localizada na Uganda, no ano de 1947 (Dick et al., 1952; Nunes et al., 2015). Sua transmissão é feita, principalmente, pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*.

Os primeiros casos de zika em humanos foram detectados em 1952 e, a partir de então, ocorreram surtos esporádicos da doença na África, no Sudeste Asiático e nas ilhas do Pacífico (CDC, 2016). Entretanto, foi apenas em 2007 que o ZIKV começou a ganhar maior importância, em termos de saúde pública mundial, ao causar uma epidemia de larga escala na Ilha de Yap, na Micronésia (Duffy et al., 2009). Logo após, nos anos de 2013 e 2014, ocorreu nova epidemia de zika na Polinésia Francesa, na qual foi estimado cerca de 30 mil casos e observou-se também um expressivo aumento na incidência da síndrome de Guillain-Barré em pacientes previamente infectados pelo ZIKV (CDC, 2014).

Em 2015, as infecções pelo vírus zika se espalharam para as Américas e, em abril deste mesmo ano, foi confirmada transmissão autóctone do vírus no Brasil (Secretaria de Vigilância/MS, 2016). A partir de então, o vírus começou a se propagar de maneira impressionante, alertando as autoridades sanitárias mundiais para o potencial de difusão global. Em 01 de fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou ZIKV uma emergência de saúde pública de importância internacional.

No Brasil, estima-se que em 2015 ocorreu pelo menos 500.000 casos de zika (Ministério da Saúde, 2015). Em 2016, até a Semana Epidemiológica 13 (03/01/2016), foram notificados 91.387 casos prováveis, dos quais 31.616 foram confirmados (Secretaria de Vigilância/MS, 2016).

O zika vírus é transmitido especialmente pela picada da fêmea do mosquito do *A. aegypti* e *A. albopictus*, como já mencionado. Entretanto, a transmissão também pode ocorrer via transmissão vertical e o vírus pode passar para o feto durante a gravidez ou intraparto. Até o momento não há relatos de transmissão pelo aleitamento materno e o aleitamento materno tem sido indicado (Foy et al., 2011; CDC, 2016). A transmissão sexual é uma via de risco, sendo que o vírus permanece mais tempo no esperma do que

no sangue (Musso et al., 2015). Há relatos de contaminação através de transfusão sanguínea que estão sendo investigados.

A infecção pelo ZIKV costuma ser branda, com duração de até uma semana e, muito raramente, evolui para óbito. Os sintomas mais comuns são febre, artralgia, conjuntivite não purulenta e erupção cutânea com prurido. Cefaleia, mialgia e astenia podem estar associados. A maioria das pessoas infectadas são assintomáticas e muitas jamais saberão que foram infectadas (CDC, 2016). No entanto, apesar do aparente aspecto benigno, a doença está associada a quadros mais graves, principalmente neurológicos, como microcefalia em recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus – confirmada pelo Ministério da Saúde em novembro de 2015 e confirmada pelo Centers for Disease Control and Prevention/CDC em abril de 2016 – e síndrome de Guillain-Barré (Oehler et al., 2014).

IV.2 SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A síndrome de Guillain-Barré (SBG) consiste em uma polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda, de caráter inflamatório/autoimune, que atinge a bainha de mielina das raízes nervosas e dos nervos periféricos. Geralmente se manifesta como uma fraqueza muscular ascendente e é reversível na grande maioria das vezes.

Em 1859, um médico francês chamado Jean B. O. Landry descreveu um distúrbio de nervos periféricos que causava a paralisia dos membros, do pescoço e dos músculos respiratórios (Tavares et al., 2000). Este distúrbio foi denominado de paralisia ascendente de Landry. Em 1916, outros três médicos franceses – Georges Guillain, Jean Alexandre Barré e André Strohl – também descreveram uma síndrome similar à paralisia de Landry (Quintero & Boza, 1999), mas que se caracterizava por ser uma paralisia aguda com perdas dos reflexos osteotendinosos e ocorrência de dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Atualmente, a síndrome de Guillain-Barré é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo, com distribuição mundial, sem padrão de sazonalidade e afetando todas as faixas etárias e ambos os sexos (MS, 2009). Apresenta incidência

anual de 1-4 por 100.000 habitantes. Dados do CDC estimam que 1-2 casos a cada 100.000 pessoas ocorrem por ano nos EUA. Não existem dados epidemiológicos consistentes para o Brasil.

A etiologia da SGB ainda é desconhecida, mas acredita-se que ela esteja relacionada a uma resposta imunológica do organismo em resposta a agentes infecciosos. Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com SGB apresentam alguma doença aguda precedente (Ropper, 1992; Hughes & Rees, 1997), sendo a infecção por *Campylobacter jejuni* a mais frequentes delas, seguida por citomegalovírus, vírus Epstein Barr e outras infecções virais, como HIV, hepatites por vírus A, B e C, vírus influenza (Hahn, 1998). Mais recentemente, também tem sido descrita a associação de algumas arboviroses, tais como dengue e zika. Outros fatores precipitantes são gravidez, imunização e cirurgia.

A síndrome de Guillain-Barré, na sua forma clássica, apresenta-se como fraqueza muscular ascendente e progressiva, geralmente simétrica, associada à arreflexia profunda. Inicialmente, a maioria dos pacientes percebe a doença através de parestesias nas extremidades distais dos membros inferiores que, logo após, progride para os membros superiores. A fraqueza muscular progressiva é o sinal mais preponderante, de intensidade variável entre os pacientes, e geralmente acomete primeiro os membros inferiores, seguido dos braços, tronco, cabeça e pescoço. Distúrbio autonômico é um achado comum, podendo ser letais, porém raramente persistem por mais de duas semanas. Cerca de 50% dos pacientes cursam com dor neuropática lombar ou nas pernas e cerca de 5% a 15% desenvolvem oftalmoparesia e ptose. A função esfíncteriana é preservada, na maioria das vezes (Ropper, 1992; Hahn, 1998).

A doença usualmente progride por 2 a 4 semanas e a progressão dos sinais e sintomas por mais de 8 semanas exclui o diagnóstico de SGB. Aproximadamente 50% dos pacientes atingem o pico da doença na segunda semana; mais de 80% dos pacientes, na terceira semana; e cerca de 90%, até a quarta semana de doença (Doorn et al., 2008).

O diagnóstico da SGB é eminentemente clínico, tendo como base a avaliação clínica geral e neurológica, corroborado por exames complementares, tais como análise

laboratorial do líquido cefalorraquidiano (LCR) e o estudo eletroneuromiográfico. No estudo do LCR, o achado característico é a elevação da proteinorraquia acompanhada por poucas células mononucleares (não excedendo 10 células/mm³) e está evidente em até 80% dos pacientes após a segunda semana da doença. Na primeira semana, o estudo do LCR pode ser normal em até 1/3 dos pacientes. Na eletroneuromiografia, os achados são variáveis e a ausência de achados na primeira semana de doença não exclui o diagnóstico (MS, 2009).

O tratamento da SGB deve-se basear em duas frentes: (1) prevenção das infecções associadas; (2) diagnóstico precoce com tratamento da progressão dos sinais e sintomas. Todo paciente diagnosticado com SGB necessita ser admitido em unidade hospitalar adequada para observação rigorosa, tendo em vista que a doença pode evoluir para insuficiência respiratória aguda e óbito em questão de horas. Fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliação da reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção das vias aéreas, dentre outros, fazem parte das áreas de atenção para prevenção da progressão da doença. A fisioterapia motora deve ser iniciada com objetivo de auxiliar na mobilização precoce (Hughes et al., 2005). Em casos indicados, há a indicação do tratamento específico, utilizando-se imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) – tratamento de escolha – ou plasmaférese.

Em geral, a evolução é benigna e a recuperação da função motora ocorre de forma gradual, podendo levar meses. Entretanto, alguns pacientes continuarão com fraqueza residual e/ou sintomas motores e sensitivos incapacitantes. Atualmente, cerca de 5% dos pacientes evoluem para o desfecho de óbito, resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar (Hahn, 1998; Hughes et al., 2005).

V. METODOLOGIA

O estudo foi realizado com dados secundários obtidos por meio de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo primário de buscar dados a respeito da correlação entre as arboviroses emergentes no Brasil (dengue, chikungunya ou zika) e a síndrome de Guillain-Barré.

A amostra resultou da busca sistematizada e hierarquizada dos artigos que apresentaram os seguintes critérios de inclusão: 1) artigos publicados no período entre 1966 e 06 de maio de 2016; 2) publicações escritas nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola; e 3) artigos realizados em humanos.

Os artigos científicos não incluídos respeitaram os critérios de exclusão descritos a seguir: 1) artigos publicados antes do ano de 1966 ou após 06 de maio de 2016; 2) publicações escritas em qualquer outra língua não incluída entre as citadas nos critérios de inclusão, como francês, alemão, mandarim; 3) estudos que não tenham como tema central dengue, chikungunya ou zika; 4) estudos que não tenham como desfecho neurológico apenas a síndrome de Guillain-Barré; e 5) estudos experimentais realizados em animais de laboratório.

As bases de dados eletrônicas consultadas foram MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e SciELO (*The Scientific Electronic Library Online*). Além destas, foram utilizadas fontes do Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foi realizado refinamento das palavras-chaves utilizando o vocabulário estruturado e trilingue DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*) para localizar os descritores e definir quais melhores indicadores booleanos para a pesquisa. Os achados foram apresentados no **QUADRO II**.

Exemplo da busca realizada na base eletrônica MEDLINE, onde foram encontrados 105 artigos: (((((Arbovirus Infections[Title/Abstract]) OR Chikungunya Fever[Title/Abstract]) OR ((Dengue[Title/Abstract] OR Dengue

Fever[Title/Abstract])) OR ((Zika[Title/Abstract] OR Zika Fever[Title/Abstract] OR Zika Virus[Title/Abstract])))) AND ((Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract] OR Acute Autoimmune Neuropathy[Title/Abstract] OR Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy[Title/Abstract] OR Acute Inflammatory Polyneuropathy[Title/Abstract] OR Landry-Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract] OR Polyradiculoneuropathy, Acute Inflammatory[Title/Abstract]))).

QUADRO II. Descritores utilizados como estratégia de busca

Língua portuguesa	Língua espanhola	Língua inglesa
Síndrome de Guillain-Barré OR Neuropatia Autoimune Aguda OR Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda OR Polineuropatia Inflamatória Aguda OR Síndrome de Landry-Guillain- Barré OR Polirradiculoneuropatia Inflamatória Aguda	Síndrome de Guillain-Barré OR Neuropatía Autoimune Aguda OR Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda OR Polineuropatía Inflamatoria Aguda OR Síndrome de Landry- Guillain-Barre OR Polirradiculoneuropatía Aguda Inflamatoria	Guillain-Barre Syndrome OR Acute Autoimmune Neuropathy OR Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy OR Acute Inflammatory Polyneuropathy OR Landry-Guillain-Barre Syndrome OR Polyradiculoneuropathy, Acute Inflammatory
AND		
Infecções por Arbovirus OR Arbovirose OR Arboviroses	Infecciones por Arbovirus OR Arbovirosis	Arbovirus Infections
OR		
Febre de Chikungunya OR Febre Chikungunya OR Febre do Chikungunya	Fiebre Chikungunya OR Infección por Virus Chikungunya OR	Chikungunya Fever

OR Infecção por Vírus Chikungunya OR Infecção pelo Vírus Chikungunya	Infección por el Virus Chikungunya	
OR		
Dengue OR Febre da Dengue OR Febre Quebra-Ossos OR Infecção pelo Vírus da Dengue OR Infecção por Vírus da Dengue OR Infecção por Vírus de Dengue	Dengue OR Fiebre Dengue	Dengue OR Dengue Fever
OR		
Zika OR Zika Vírus	Zika OR Virus Zika OR Fiebre del Zika	Zika OR Zika Virus OR Zika Fever

Para a etapa de seleção dos artigos, inicialmente, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas supracitadas, utilizando os descritores encontrados e os operadores booleanos. Os artigos encontrados foram triados a partir da leitura do título e, quando presente, do resumo, respeitando os critérios de inclusão. Os artigos idênticos foram excluídos. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos artigos selecionados para a seleção ou não do artigo.

Os dados encontrados foram organizados em tabelas (**APÊNDICE I**) para análise analítica descritiva.

Devido ao tipo de estudo, revisão sistemática da literatura, não houve necessidade de análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em acordo com a Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

VI. RESULTADOS

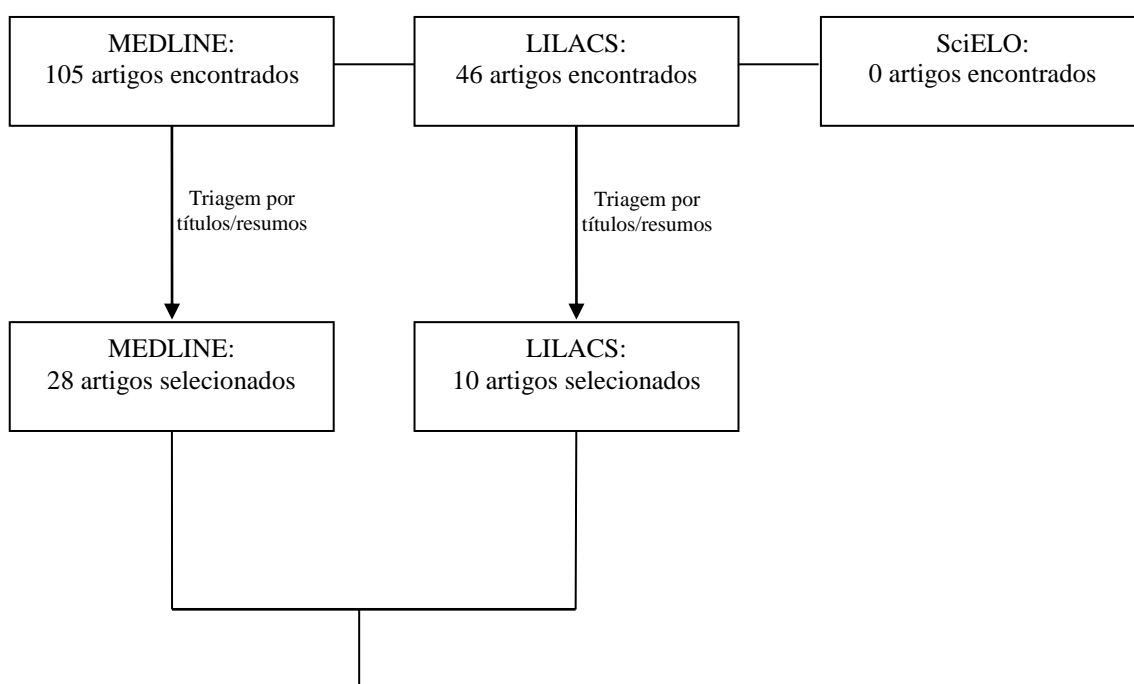
Após busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS e SciELO, foram encontrados o total de 151 artigos.

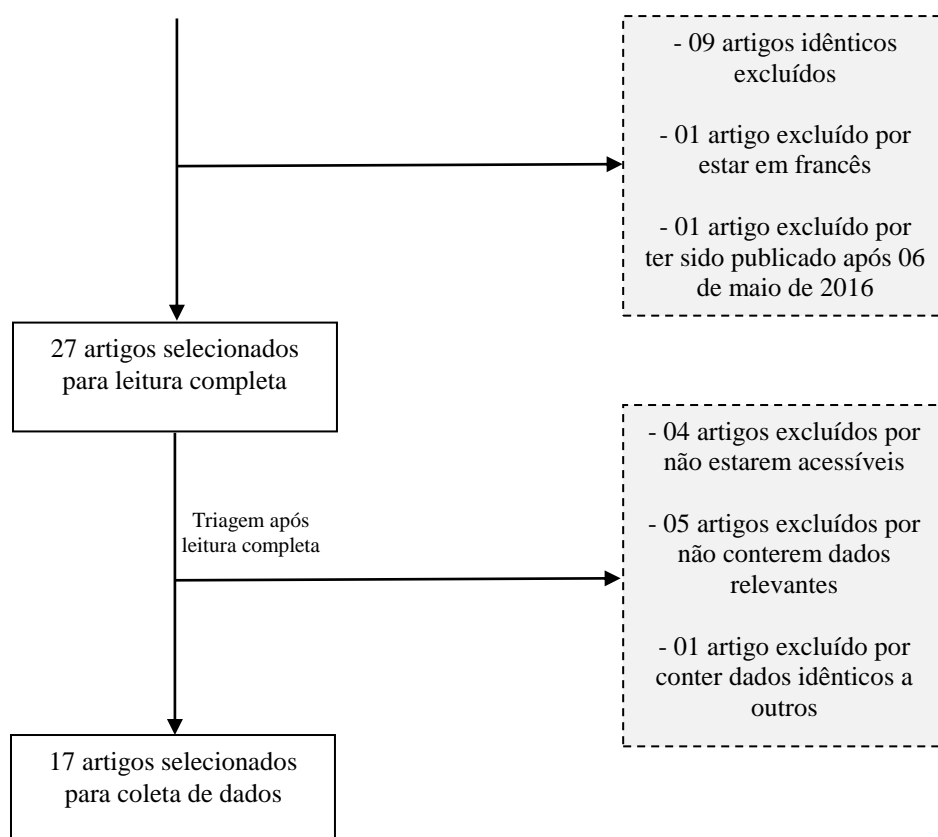
Inicialmente, os artigos foram selecionados a partir da triagem por títulos e resumos: 38 artigos estavam elegíveis. Destes, 09 foram excluídos por serem idênticos, 01 foi excluído por estar escrito em francês e 01 foi excluído por ter sido publicado após 06 de maio de 2016. Posteriormente, foi realizada a leitura completa de 27 artigos.

Como resultado da leitura completa, 05 artigos foram excluídos por não conter dados relevantes ao estudo, 04 artigos foram excluídos por não estarem disponíveis nas bibliotecas de referências na cidade de Salvador (Bahia) e 01 artigo foi excluído por conter dados idênticos a outro. Os artigos excluídos do estudo estão listados no **APÊNDICE 1**.

Portanto, foram incluídos 17 artigos (**APÊNDICE 2**) e estes publicados em 13 periódicos. A busca realizada está representada no **FLUXOGRAMA 1**.

FLUXOGRAMA 1. Seleção de artigos





VI.1. DADOS BIBLIOMÉTRICOS

Dos 17 artigos incluídos neste estudo, 09 são referentes à associação de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e dengue, 06 referentes à associação com zika e 02 referentes à chikungunya.

A moda (35,3%) do ano de publicação ocorreu em 2016, conforme apresentado no **TABELA 1**, para período entre 1966 e 2016 – só há publicações a partir do ano de 2004. Separadamente, a moda do ano de publicação para dengue (33,3%) ocorreu no ano de 2004; para zika (83,3%), em 2016; e para chikungunya, a amostra foi amodal.

A origem das publicações teve distribuição mostrada na **TABELA 2**, sendo igualmente predominante nos departamentos ultramarinos da França e no Brasil com frequências de 35,5%, seguidos pelo Índia (11,8%). Separadamente, a predominância da origem das publicações sobre dengue foi o Brasil (44.4%) e sobre zika e chikungunya foram as Ilhas Francesas com frequência de 50% e 100%, respectivamente.

TABELA 1. Frequência de ocorrência pelo ano de publicações dos artigos

ANO	Nº (%)
2004	3 (17,6)
2005	1 (5,9)
2006	0
2007	1 (5,9)
2008	1 (5,9)
2009	1 (5,9)
2010	0
2011	1 (5,9)
2012	0
2013	0
2014	1 (5,9)
2015	2 (11,8)
2016	6 (35,3)
Total	17 (100)

TABELA 2. Frequência de origem pelo país de publicações do artigo

PAÍS DE ORIGEM DA PUBLICAÇÃO	Nº (%)
Brasil	6 (35,3)
Departamentos ultramarinos da França	6 (35,3)
1. <i>Polinésia Francesa</i>	3 (17,6)
2. <i>Martinica</i>	1 (5,9)
3. <i>Nova Caledônia</i>	1 (5,9)
4. <i>Ilha Reunião</i>	1 (5,9)
Índia	2 (11,8)
Sri Lanka	1 (5,9)
Taiwan	1 (5,9)
Venezuela	1 (5,9)
Total	17 (100)

Em relação ao tipo de estudo, dos 17 artigos incluídos, 14 foram relatos de caso, 01 foi estudo observacional, 01 estudo retrospectivo de prontuários médicos e 01 estudo de caso-controle. No total, resultou-se em 78 casos de pacientes acometidos com arboviroses que desenvolveram a síndrome de Guillain-Barré – 48 casos de zika, 19 casos de dengue e 11 casos de chikungunya.

VI.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

VI.2.1. Idade

Dos 78 pacientes incluídos, em 10 casos não houve registro da idade. Dessa maneira, dos pacientes com relato, a idade de acometimento dos pacientes variou entre 1 a 77 anos com mediana de 41 anos.

Nos pacientes com relato de dengue, a mediana foi de 37 anos (variação: 1 – 68 anos); nos acometidos por zika, 35 anos (24 – 74 anos); e nos pacientes com história sugestiva de chikungunya, a mediana foi de 48 anos (37 – 77 anos).

VI.2.2. Sexo

O sexo de maior prevalência foi o masculino com 61,8% dos casos, sendo que em 10 casos – distribuídos em 03 artigos – não houve o registro. À análise parcial, o sexo feminino foi predominante nos casos de dengue com 54,5%, ao passo que o sexo masculino apresentou maiores valores nos casos de zika e chikungunya com 67,4% e 54,5%, respectivamente.

VI.3. QUADRO CLÍNICO INICIAL

Dos 78 casos analisados, 14 (17,9%) foram assintomáticos e, portanto, foram excluídos nesta análise.

Nos casos que tiveram os sintomas relatados, as principais manifestações clínicas encontradas no quadro inicial foram: cefaleia (100%), dor retro-orbitária (100%), mialgia (95,45%), artralgia (82%), febre (77,2%), exantema (72,9%) e hiperemia conjuntival não purulenta (54,3%). Prurido não foi relatado em nenhum dos casos. Na **TABELA 3** está descrita a frequência dos sinais e sintomas referentes aos casos sintomáticos com relato.

TABELA 3. Sinais e sintomas iniciais, por ordem de frequência, nos pacientes com relato

DADOS CLÍNICOS	Nº (%)
Cefaleia	100
Dor retro-orbitária	100
Mialgia	95,45
Artralgia	82
Febre	77,2
Exantema	72,9
Hiperemia conjuntival não purulenta	54,3
Prurido	0

À análise parcial de cada arbovirose estudada, nos pacientes com dengue, as principais manifestações observadas foram: febre (100%), mialgia (100%), artralgia (100%), cefaleia (100%), dor retro-orbitária (100%) e exantema (62,5%). Em nenhum paciente houve relato de hiperemia conjuntival não purulenta.

As frequências encontradas nos pacientes com zika foram: cefaleia (100%), mialgia (100%), dor retro-orbitária (100%), exantema (82,5%), artralgia (75,75%), febre (61,8%) e hiperemia conjuntival não purulenta (54,3%).

Por último, nos pacientes diagnosticados com chikungunya, os achados foram descritos a seguir: febre (100%), artralgia (90,9%), mialgia (88,9%), exantema (45,45%). Nestes pacientes, não houve nenhum relato de cefaleia, dor retro-orbitária ou hiperemia conjuntival não purulenta.

Na **TABELA 4** foram expressas as principais características clínicas de dengue, zika e chikungunya observadas nos pacientes com relato

TABELA 4. Frequência das características clínicas das infecções pelo vírus da dengue, vírus da zika e vírus da chikungunya

	Vírus Dengue (%)	Vírus Zika (%)	Vírus Chikungunya (%)
Febre	100	61,8	100
Mialgia	100	100	88,9
Artralgia	100	75,75	90,9
Cefaleia	100	100	0
Dor retro-orbitária	100	100	0
Hiperemia conjuntival não purulenta	0	54,3	0
Exantema	62,5	82,5	45,45

VI.4. QUADRO NEUROLÓGICO

Em relação aos sinais e sintomas neurológicos, buscou-se nos artigos os seguintes tópicos: 1) dificuldade de deambular; 2) alteração da força muscular; 3) alteração do tônus muscular; 4) alteração dos reflexos profundos; 5) alteração da sensibilidade; 6) alteração de nervos cranianos; 7) alteração de sistema nervoso autônomo; e 8) alteração esfinteriana.

Os resultados foram descritos a seguir.

VI.4.1. Dificuldade de deambular

A deambulação foi relatada em 65 pacientes, dos quais em 64,6% relatou-se dificuldade de deambular sem ajuda. Separadamente, a frequência destes achados nos pacientes com dengue, chikungunya e zika foram, respectivamente, 100%, 100% e 51,1%.

VI.4.2. Alteração da força muscular

Todos pacientes foram avaliados a respeito da força muscular e em 84,6% dos casos houve alteração. Dentre os pacientes com alteração, 62,1% evoluíram com tetraparesia de padrão ascendente, 34,8% apresentaram paresia de membros inferiores e 3% apresentaram paresia restrita aos membros superiores.

À análise parcial, 100% dos pacientes com dengue apresentaram alteração da força muscular, dos quais 84,2% evoluíram com tetraparesia e 15,8%, com paresia de membros inferiores.

Nos pacientes com chikungunya, 90,9% cursaram com alteração, tendo todos evoluídos com tetraparesia.

Nos casos de zika, a força muscular esteve alterada em 77,1% dos pacientes – 54% cursaram com paresia de membros inferiores, 38,2% evoluíram com tetraparesia ascendente e 5,4% tiveram paresia apenas em membros superiores.

VI.4.3. Alteração do tônus muscular

A avaliação do tônus muscular foi relatada em apenas 07 pacientes: 05 pacientes com dengue e 02 com zika. Não houve relato em nenhum paciente com chikungunya. Todos pacientes com relato de alterações cursaram com hipotonia.

VI.4.4. Alteração dos reflexos profundos

A alteração dos reflexos profundos foi relatada em 66 pacientes e, destes, 75,75% apresentaram arreflexia ou hiporreflexia. Dos pacientes com zika, em 64,4% foram relatadas alterações, ao passo que, as alterações foram encontradas em 100% dos pacientes com dengue e chikungunya.

Não foi possível a estratificação da alteração dos reflexos por partes do corpo, devido à escassez de dados e à impossibilidade de agrupar terminologias distintas.

VI.4.5. Alteração da sensibilidade

Houve relato do padrão de sensibilidade em 67 casos, sendo que 57 apresentaram alterações *versus* 10 que permaneceram com a sensibilidade inalterada.

As alterações de sensibilidade relatadas variaram entre parestesias (a maioria referidas como sensação de formigamento), hipoestesia e hipopalestesia. Em 75,4% dos casos, relatou-se parestesia; em 7% dos casos, hipoestesia; e em um caso (1,75%) relatou-se hipopalestesia. Nos demais, o tipo de alteração não foi relatado.

Nos pacientes com chikungunya, a sensibilidade alterou em 100% dos casos, enquanto que nos pacientes com zika, houve 84,8% de alteração. Os pacientes com dengue apresentaram a menor proporção com alteração em 70% dos casos.

VI.4.6. Alteração de nervos cranianos

A avaliação dos nervos cranianos foi relatada em 72 pacientes, dos quais 56 (77,8%) tiveram alterações evidenciadas pelo exame clínico. Parcialmente, os casos de chikungunya, zika e dengue apresentaram alterações em, respectivamente, 81,8%, 80,85% e 64,3% dos pacientes.

A alteração mais relatada foi a paralisia facial periférica (alteração do sétimo par craniano), encontrada em 47 (83,9%) pacientes. Dentre estes, 72,3% cursaram com paralisia facial periférica bilateral; 21,3% com paralisia facial periférica unilateral; e 03 (6,4%) casos descreveu-se apenas paralisia facial periférica. Um estudo não foi incluído nesta análise (Oelher et al., 2015) por não ter relatado quantos indivíduos apresentaram cada alteração.

As outras alterações relatadas, em menor escala, foram: disfagia, dislalia, disartria/anartria, disfonia e paralisia ocular.

VI.4.7. Alteração de sistema nervoso autônomo

A avaliação do sistema nervoso autônomo foi relatada em 51 pacientes, sendo que não houve documentação feita em nenhum paciente com chikungunya. Dos pacientes relatados, em 31,4% dos casos houve disautonomia – todas presentes nos pacientes com zika.

Apenas 02 pacientes tiveram as alterações descritas de forma detalhada: um apresentou pressão arterial incontrolável e outro cursou com taquicardia ventricular sustentada e hipotensão ortostática.

VI.4.8. Alteração esfinteriana

Em apenas 04 pacientes descreveu-se a condição esfinteriana – 03 pacientes com dengue e 01 com zika. Nenhum apresentou alteração.

VI.5. EXAMES COMPLEMENTARES

Foram pesquisadas 04 variáveis: 1) estudos eletroneuromiográficos; 2) estudos de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética); 3) estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR); e 4) outros exames complementares. Os resultados encontrados estão descritos na sequência.

VI.5.1. Estudos eletroneuromiográficos

O estudo eletroneuromiográfico foi realizado em 73 pacientes. Destes, em 71 (97,3%) foram observadas alterações compatíveis com padrão de polirradiculoneuropatia desmielinizante; nos outros 02 (2,7%) casos, o resultado foi normal. O tempo médio entre o início dos sintomas neurológicos e a realização do exame foi de 7,25 dias.

Em 100% dos casos de chikungunya, nos quais se realizou o exame, houve alterações compatíveis com a síndrome de Guillain-Barré. Nos pacientes com zika e dengue, a frequência de alteração foi de 97,7% e 94,7%, respectivamente.

Em alguns pacientes, as alterações foram descritas mais detalhadamente e foram expostas na **QUADRO 1**.

QUADRO 1. Alterações descritas nos estudos eletroneuromiográficos

ARTIGO	LAUDO DO ESTUDO ELETRONEUROMIOGRÁFICO
PACIENTES COM ZIKA	
Artigo 3 – Rozé et al., 2016	Potencial de ação do nervo sensitivo anormal poupando nervo sural. Anormalidades motoras consistentes com desmielinização – latência distal atrasada, velocidade da condução do nervo lentificada, dispersão temporal das formas de onda, alguns bloqueios de condução e ondas F ausentes.
Artigo 4 – Cao-Lormeau et al., 2016	Prolongamento das latências distais e acentuada redução da amplitude do potencial de ação muscular (CMAP), indicativo de grave alteração na condução do segmento distal do nervo. Não houve lentidão substancial na condução ou bloqueio em segmentos intermediários dos nervos motores. Não houve alterações significativas na velocidade e na amplitude de condução dos potenciais sensitivos nos nervos radiais e surais.
Artigo 5 – Reyna-Villasmil et al., 2016	Transtorno desmielinizante difuso com latência motora distal elevada, bloqueio da condução, denervação aguda, sem anomalias axonais.
Artigo 9 – Oehler et al., 2014	Desordem desmielinizante difusa com latência motora distal elevada, ondas F alongadas, sem anormalidades axonais
PACIENTES COM DENGUE	
Artigo 6 – Simon et al., 2016	CASO 1 – Velocidade da condução motora lentificada com latências motoras distais prolongadas, latências ondas F prolongadas e bloqueios de condução. CASO 2 – Latências ondas F prolongadas e bloqueios de condução.
Artigo 12 – Chen & Lee, 2007	Latência distal prolongada e amplitude reduzida e ausência das ondas H e F nos quatros membros.

Artigo 13 – Kumar & Prabhakar, 2005	Grosseira redução da amplitude de todos nervos motores e sensitivos, latência distal, e velocidade de condução normal. Latência das ondas F prolongadas. Agulha EMG mostrou potenciais de fibrilação e ondas apiculadas positivas sugestivas de denervação aguda.
Artigo 14 – Sulekha et al., 2004	CASO 1 – Latências distais lentificadas com ausência das ondas F. CASO 2 – Velocidade de condução do nervo em MMSS foi de 24mt/sec e MMII foi de 15mt/sec. Ausência de ondas F. CASO 3 – Atraso grosseiro com lentificação das latências distais.
Artigo 15 – Palma-da Cunha-Matta et al., 2004 –	Polirradiculoneuropatia de caráter desmielinizante com componente axonal associado e sinais de denervação. Ondas F prolongadas. Ondas H com amplitude reduzida e latência levemente prolongada.
PACIENTES COM CHIKUNGUNYA	
Artigo 7 – Oehler et al., 2015	Prolongamento das latências motoras distais com redução da amplitude motora distal que atestou um severo e predominante comprometimento da condução motora em parte distal dos nervos; condução motora de parte mais proximal dos nervos foi menos afetada e pouco prejuízo sensorial foi visto.
Artigo 17 – Lebrun et al., 2008	Sinais típicos de neuropatia sensório-motora desmielinizante com aumento da latência motora distal e redução da velocidade de condução motora. Potencial de ação do nervo sensorial ausente.

VI.5.2. Estudos de neuroimagem

VI.5.2.1. Tomografia computadorizada

Dos 78 casos analisados, em 41 pacientes foi realizada a tomografia computadorizada (TC) de cérebro, dos quais em 39 (95,1%) deles não houve alteração e em 02 não foram relatados os resultados.

VI.5.2.2. Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) de cérebro ou de coluna vertebral foi realizada em 27 pacientes. Destes, 37% dos pacientes apresentaram alterações – 07 pacientes com zika e 03 pacientes com chikungunya.

As alterações estão descritas a seguir no **QUADRO 2**. As imagens das ressonâncias de cérebro e de coluna espinhal referentes ao caso descrito por Fontes et al., 2016 foram demonstradas na **FIGURA 1**.

QUADRO 2. Alterações descritas na ressonância magnética

ARTIGO	LAUDO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
PACIENTES COM ZIKA	
Artigo 2 – Fontes et al., 2016	<p>RM* de cérebro com contraste: realce de contraste nos nervos faciais, bilateralmente em todos segmentos, bem como do nervo trigêmeo direito.</p> <p>RM de coluna lombar com contraste: realce do cone medular, das raízes dorsais da cauda equina e das raízes ventrais. Imagem em T2 revelou aumento da intensidade do sinal do gânglio espinal bilateralmente a nível da coluna lombar com intenso realce de contraste.</p> <p>A imagem pode ser observada na FIGURA 1.</p>
Artigo 3 – Watrin et al., 2016	<p>01 paciente apresentou realce do contraste dos nervos cranianos à RM de cérebro com contraste.</p> <p>03 pacientes apresentaram realce do contraste das raízes nervosas à RM de coluna espinhal total com contraste.</p> <p>01 paciente apresentou realce do contraste dos nervos cranianos e das raízes nervosas à RM de cérebro e à RM de coluna espinhal total, respectivamente.</p>
PACIENTES COM CHIKUNGUNYA	
Artigo 8 – Oehler et al., 2015	03 pacientes apresentaram alterações na RM de cérebro: 02 pacientes com sinais de neurites de nervos faciais e 01 paciente com sinal de neurites de nervos facial e trigêmio à esquerda.

*RM = ressonância magnética

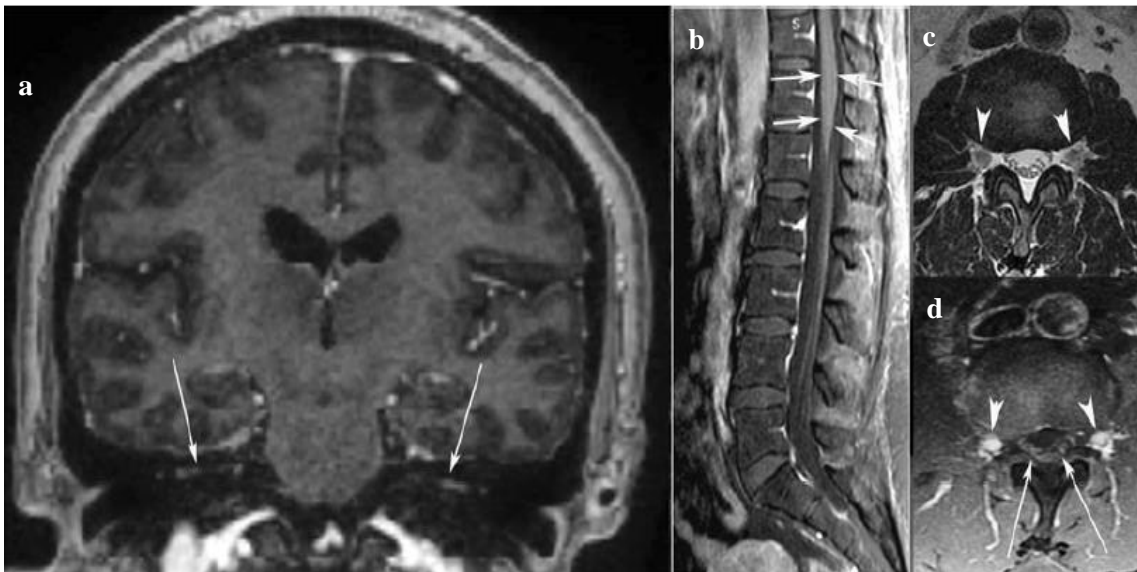


FIGURA 1. Ressonância magnética referente ao caso descrito por Fontes et al., 2016
 a) Corte coronal de RM de cérebro com contraste em T1 mostrando realce dos nervos faciais bilateralmente (*setas*). b) Corte sagital de RM de coluna espinal lombar com contraste em T1 mostrando realce do cone medular (*setas*). c) Corte axial de RM de coluna espinal lombar em T2 mostrando aumento da intensidade do sinal nos gânglios espinal bilateralmente (*cabeças de setas*). d) Corte axial de RM em T1 mostrando realce dos gânglios espinhais (*cabeças de setas*) e raízes da cauda equina (*setas*).

VI.5.3. Estudo do líquido cefalorraquidiano

Todos pacientes realizaram o estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) e em 89,7% houve dissociação albumino-citológica.

Em 61 pacientes relatou-se o valor de proteínas, de glicose e a celularidade. A média do valor da proteína foi 140 mg/dL, variando entre 31 a 1321 mg/dL. O valor médio da celularidade foi 3,4 células/mm³ (0 – 28). Todos pacientes apresentaram valor normal de glicose.

À análise parcial, 100% dos pacientes com chikungunya apresentaram dissociação albumino-citológica com média de proteína de 135 mg/dL (82 – 497) e média de celularidade de 1,5 células/mm³ (1 – 6).

Dos pacientes com zika, 91,7% dos casos cursaram com a alteração liquórica: média proteica igual 160,2 mg/dL e celularidade com média de 4,6 células/mm³.

Os pacientes com dengue apresentaram 78,9% de casos com dissociação albumino-citológica, com médias de proteína e de celularidade de, respectivamente, 124,9 mg/dL e 4,1 células/mm³.

VI.5.4. Outros exames complementares

Dentre outros exames complementares, foram analisadas sorologias para *Campylobacter jejuni*, vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), hepatites dos tipos B e C, herpes simples tipo 1 e 2, leptospirose e sífilis (VDRL). O isolamento do poliovírus nas fezes também foi analisado.

Foi relatada sorologia para *Campylobacter jejuni* em 47 pacientes, dos quais 46 (97,9%) apresentaram resultados negativos para IgM e IgG. Apenas um paciente – com zika – apresentou IgG positivo.

Em relação à sorologia para HIV, houve relato da realização do teste em 58 pacientes, sendo que todos (100%) apresentaram resultados negativos.

A sorologia para CMV foi realizada em 44 pacientes, tendo resultado em IgM e IgG negativos em 43 pacientes e IgG positivo em um paciente com zika.

Em 36 pacientes, relatou-se sorologia para EBV, dos quais em apenas um houve positividade para IgG (paciente com zika). Os demais foram negativos para IgM e IgG.

A sorologia para herpes simples tipos 1 e 2 foi realizada em 17 pacientes, dos quais um apresentou IgG positivo – paciente com zika.

Dos 06 pacientes, dos quais houve relato de sorologia para hepatites dos tipos B e C, todos (100%) tiveram resultados negativos.

A sorologia para leptospirose foi realizada em 04 pacientes e todos (100%) foram negativos.

Houve relato de realização de VDRL em 08 pacientes, sendo todos (100%), negativos.

O isolamento do poliovírus nas fezes foi relatado em 03 casos (todos em crianças) e em todos eles o resultado foi negativo.

VI.6. ISOLAMENTO VIRAL E EXAMES ESPECÍFICOS

Nos pacientes acometidos pela zika, a pesquisa de anticorpos anti-zika IgM foi relatada em 44 casos e 93,2% com resultado positivo. No caso da pesquisa de anti-zika IgG, houve registro em 43 pacientes, dos quais foi positivo em 69,8%.

O isolamento viral para pesquisa do vírus da zika foi realizado no soro, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e na urina.

A pesquisa do ZIKV no soro foi realizada em 47 pacientes e em apenas 02 (4,25%) o vírus foi encontrado. Em um deles, encontrou-se a linhagem asiática à genotipagem. Nos pacientes que obtiveram resultados positivos, o tempo entre o início dos sintomas neurológicos e a coleta do soro foi de 01 dia em um e 08 dias no outro.

Pesquisou-se o ZIKV no LCR de 45 pacientes, sendo positivo em apenas 01 (2,2%) paciente. A punção lombar deste paciente foi realizada após 02 dias do início dos sintomas neurológicos.

Por fim, a pesquisa na urina foi realizada em 04 pacientes e em 100% isolou-se o ZIKV. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas neurológicos e a coleta de urina foi relatada em 03 pacientes: no primeiro a coleta foi feita após 07 dias, sendo positiva; no segundo, coletou-se uma amostra com 15 e outra com 21 dias – a amostra do dia 21 foi negativa; e no terceiro paciente, a urina foi coletada nos dias 5, 15 e 21, todas com resultado positivo.

Nos pacientes com dengue, a pesquisa dos anticorpos anti-dengue IgM foi realizada em todos pacientes com 89,5% de positividade. A sorologia para anti-dengue IgG foi relatada em 05 pacientes, dos quais 100% negativos.

O isolamento viral para pesquisa do vírus da dengue (DENV) foi realizado no soro e no LCR. A pesquisa foi feita no soro de 11 pacientes – positiva em 36,4% dos casos – e no LCR de 10 pacientes – positiva em 30%.

Nos pacientes acometidos pelo vírus da chikungunya (CHIKV), as sorologias anti-chikungunya IgM e anti-chikungunya IgG foram pesquisadas em todos pacientes. Anti-IgM foi positivo em 90,9% e anti-IgG também positivo em 90,9% dos casos.

O isolamento viral do CHIKV foi feito em todos pacientes, sendo isolado em apenas um (9,1%) paciente.

VI.7. EVOLUÇÃO

VI.7.1. Intervalo de tempo entre o início do quadro clínico inicial e a primeira manifestação neurológica (em dias)

Dos 78 casos analisados nos 17 artigos selecionados, em 15 casos não houve o relato sobre o intervalo de tempo entre o início do quadro compatível com a arbovirose e a primeira manifestação neurológica. A média do intervalo de tempo dos pacientes relatados foi 8,13 dias, variando de 1 a 40 dias.

Os pacientes com dengue apresentaram a maior média para a abertura do quadro neurológico com 10,15 dias (1 – 25), sendo que em 06 casos não houve relato. Em segundo lugar, os pacientes com chikungunya apresentaram média de 7,5 dias (3 – 40) com apenas 01 caso sem relato. E, nos pacientes com zika, a média do intervalo de tempo foi de 6,75 dias (2 – 23). Não houve relato em 08 pacientes com zika.

VI.7.2. Tempo de internamento (em dias)

O tempo médio de internamento dos pacientes acometidos pela síndrome de Guillain-Barré foi de 15,9 dias, variando de 3 a 163 dias. Em 20 casos não houve o relato da duração do internamento. Separadamente, os pacientes com dengue tiveram média de 23,5 dias (12 – 42), entretanto, em 15 casos não foram descritos o intervalo de tempo. Nos pacientes com zika, a média encontrada foi de 13,25 dias (3 – 163) com 03 casos não relatados; e nos pacientes com chikungunya, 11 dias (6 – 21) com os dados não relatados em 02 casos.

VI.7.3. Uso de tratamento específico

Dos 78 pacientes, em 02 não houve relato sobre o uso de tratamentos específicos. Em 70 (92,1%) casos houve uso de imunoglobulina humana intravenosa (IGIV); 02 (2,6%) pacientes foram tratados com plasmaférese; em 01 (1,3%) caso usou-se IGIV mais plasmaférese; 01 (1,3%) paciente recebeu IGIV juntamente com corticosteroide (metilprednisona 500 mg); 01 (1,3%) fez uso apenas de corticosteroide (prednisona 60 mg/dia por 05 dias); e somente 01 paciente não recebeu nenhum tipo de tratamento específico. Os dados foram expressos na **TABELA 5**.

TABELA 5. Uso de tratamentos específicos, por ordem de frequência

TRATAMENTO ESPECÍFICO	Nº (%)
IGIV ¹	92,1
Plasmaférese	2,6
IGIV + plasmaférese	1,3
Corticosteroides	1,3
IGIV + corticosteroides	1,3
Nenhum	1,3

1. IGIV – imunoglobulina humana intravenosa

À análise parcial, os pacientes com dengue receberam: 72,2% IGIV; 11,1% plasmaférese; 5,55% IGIV + corticosteroide; 5,55% corticosteroide; 5,55% não receberam nenhum tratamento específico. Dos pacientes com zika, 97,9% fizeram uso de IGIV e 2,70% usaram IGIV + plasmaférese. Todos pacientes (100%) com chikungunya receberam IGIV.

Nos pacientes que receberam imunoglobulina humana intravenosa, em 10 casos houve a descrição da dosagem e todos utilizaram 2g/kg distribuídos entre 2 a 5 dias.

VI.7.4. Necessidade de cuidados intensivos

O número total de pacientes que necessitou de cuidados intensivos, devido à falência respiratória, disautonomia ou alterações da deglutição, foi de 27 (42,2%). Destes, em 25 casos relatou-se o tempo gasto (em dias) com os cuidados intensivos que teve média de 22,4 dias (2 – 127). Não houve relato do uso de cuidados intensivos em 14 pacientes.

Parcialmente, os pacientes que mais necessitaram de abordagem intensiva foram os pacientes com chikungunya com frequência de 54,5%, seguidos pelos pacientes com zika (41,3%) e com dengue (28,6%). A maior média de tempo com os cuidados intensivos foi vista nos pacientes com zika com 30,3 dias (3 – 127), seguidos dos pacientes com chikungunya com 9 dias (2 – 15). Nos pacientes com dengue não foi possível calcular a média, pois o tempo utilizado com cuidados intensivos foi relatado em apenas um caso (28 dias).

VI.7.5. Tempo de recuperação da mobilidade (em dias)

Dos 65 pacientes que relataram dificuldade para deambular, o tempo de recuperação foi descrito em 47 deles. Entre estes, a média do tempo foi de 47,1 dias com variação entre 7 a 240 dias. À análise parcial, os pacientes com dengue apresentaram a maior média com 51,1 dias (7 – 240), seguidos pelos pacientes com zika com 46,3 dias (9 – 90). Os pacientes com chikungunya tiveram média de 44 dias (19 – 60) para reestabelecimento da mobilidade.

VI.7.6. Condição de saída

A condição de saída foi relatada em 60 pacientes e 100% obtiveram alta. Não houve nenhum relato de óbito.

Não foi possível determinar a frequência dos pacientes que obtiveram alta com reabilitação e/ou com sequelas devido à falta de informações necessárias para o agrupamento dos dados.

QUADRO 3. Características principais dos 17 estudos selecionados

Primeiro autor (referência)	Ano	Origem	Desenho do estudo	Pacientes estudados	Sintomas iniciais	Fraqueza muscular	Dissociação albumino- citológica	Tratamento específico¹	Saída
Brasil et al.	2016	Brasil	Relato de caso	01 ZIKV + SGB	Sim	Paresia em MMII	Não	Não	Alta
Fontes et al.	2016	Brasil	Relato de caso	01 ZIKV + SGB	Sim	Paresia em MMII	Sim	Sim	NI
Rozé et al.	2016	Martinica*	Relato de caso	02 ZIKV + SGB	Não	Tetraparesia	Sim	Sim	Alta
Cao-Lormeau et al.	2016	Polinésia Francesa*	Caso-controle	42 ZIKV + SGB	37 - sim 05 - não	11 – tetraparesia 18 – paresia MMII 02 – paresia MMSS 11 – sem alteração	39 – sim 03 - não	42 - sim	Alta
Reyna-Villasmil et al.	2016	Venezuela	Relato de caso	01 ZIKV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	Alta
Simon et al.	2016	Nova Caledônia*	Relato de caso	03 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Não	Sim	Alta
Oehler et al.	2015	Polinésia Francesa*	Estudo observacional	09 CHIKV + SGB	Sim	08 – tetraparesia 01 – NI	Sim	Sim	Alta
Ralapanawa et al.	2015	Sri Lanka	Relato de caso	01 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	Alta

Oehler et al.	2014	Polinésia Francesa*	Relato de caso	01 ZIKV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	Alta
Gonçalves	2011	Brasil	Relato de caso	01 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	Alta
Lebrun et al.	2009	Ilhas Reunião*	Relato de caso	02 CHIKV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	NI
Soares et al.	2008	Brasil	Estudo retrospectivo	09 DENV + SGB	Não	04 – tetraparesia 03 – paresia MMII	Sim	05 – sim 01 – não 01 – NI	NI
Chen & Lee	2007	Twain	Relato de caso	01 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	NI
Kumar & Prabhakar	2005	Índia	Relato de caso	01 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	NI
Sulekha et al.	2004	Índia	Relato de caso	03 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	02 – sim 01 - não	Sim	NI
Palma-da Cunha- Matta et al.	2004	Brasil	Relato de caso	01 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Não	Alta
Santos et al.	2004	Brasil	Relato de caso	01 DENV + SGB	Sim	Tetraparesia	Sim	Sim	Alta

Abreviações: NI – não informado no estudo; **ZIKV** – zika vírus; **DENV** – dengue vírus; **CHIKV** – chikungunya vírus; **SGB** – síndrome de Guillain-Barré; **MMII** – membros inferiores; **MMSS** – membros superiores.

¹ Apenas pacientes que fizeram uso de imunoglobulina humana intravenosa e/ou plasmaférese

VII. DISCUSSÃO

É bem estabelecida a associação da síndrome de Guillain-Barré (SBG) com infecções agudas prévias, sendo observada em cerca de 60% a 70% dos pacientes (Ropper, 1992; Hughes & Rees, 1997). O patógeno mais frequentemente relacionado é o *Campylobacter jejuni*, seguido por citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, *Mycoplasma pneumoniae*, HIV, entre outros (Hahn, 1998).

A associação entre dengue, chikungunya ou zika e a SGB é uma realidade recente e há evidências na literatura que sustentam essa hipótese. Neste estudo, foram encontrados um total de 17 artigos, sendo 09 referentes à dengue, 06 referentes à zika e apenas 02 referentes à chikungunya e os primeiros relatos foram publicados pela primeira vez durante epidemias destas doenças.

Este pequeno número de artigos encontrados pode ser explicado, em parte, pelo fato das arboviroses serem doenças negligenciadas (WHO, 2012) e estarem concentradas em zonas subdesenvolvidas do planeta. Além disso, vale ressaltar, que por ser uma associação recente, muitos estudos ainda estão em andamento.

A associação da SGB com dengue foi relatada pela primeira vez em 1990 por Paul et al., na Polinésia Francesa e este estudo não foi incluído no trabalho por estar escrito em francês. Entretanto, foi somente a partir do ano de 2004 que as publicações começaram a ser relatadas em outras partes do mundo, como na Índia (Sulekha et al., 2004) e em Salvador, Bahia, Brasil (Santos et al., 2004), corroborando com o encontrado nesta busca sistematizada.

Os trabalhos publicados sobre chikungunya e zika são mais recentes se comparados aos publicados sobre dengue, o que reflete o desconhecimento dessas arboviroses pela comunidade médica e científica mundial, visto que a maior parte dos estudos publicados sobre dengue e SBG foram realizados antes de se ter relatado o primeiro caso desta síndrome neurológica associada à chikungunya ou à zika.

Os primeiros relatos sobre a infecção pelo CHIKV e SGB foram publicados em 2009 (Lebrun et al., 2009), nas Ilhas Reunião. Entretanto, foi apenas entre 2014 e 2015, novamente na Polinésia Francesa, que o assunto ganhou maior relevância das autoridades públicas após se observar um aumento anormal de pacientes com déficits neurológicos durante um surto de chikungunya na região (Oehler et al., 2015).

A correlação entre zika e SGB foi relatada pela primeira vez em dezembro de 2013 por Oehler et al., também na Polinésia Francesa. Nenhuma complicação neurológica relacionada ao ZIKV havia sido descrita em humanos até então, razões que justificam o aumento do número de publicações sobre esse tema a partir de 2014.

É importante frisar que a zika foi a arbovirose que mais ganhou os holofotes científicos a partir do ano de 2015, após serem observados inúmeros casos com complicações neurológicas, tais como SGB em adultos e microcefalia em recém-nascidos.

A interpretação das conclusões obtidas nos estudos revisados deve ser feita com cautela, uma vez que a maioria possui caráter retrospectivo e na forma de relato de caso, gerando prejuízo à coleta de dados e, conseqüentemente, a sua qualidade.

O maior número de publicações encontradas correlacionou dengue com SGB (09 publicações), entretanto, o maior número de casos foi visto nos pacientes com zika (48 casos descritos em 06 artigos). Apesar desses números, não é possível afirmar qual arbovirose apresenta maior probabilidade para desenvolver a síndrome, sendo necessários mais estudos moleculares para determinar o tropismo neurológico de cada vírus.

Em relação aos aspectos demográficos dos casos, todos os pacientes analisados residiam em regiões tropicais ou subtropicais do planeta, o que já era esperado, pois demonstra uma clara associação com o predomínio dos vetores do gênero *Aedes* e com deficiências sociais e sanitárias presentes nestas regiões.

O sexo predominante foi o sexo masculino (61,8%), coincidindo com dados descritos na literatura para pacientes acometidos pela SGB na população geral (Fokke et

al., 2013; Sudulagunta et al., 2015). Entretanto, à análise por subgrupos, o sexo predominante nos pacientes acometidos pela dengue foi o feminino (54,5%).

A distribuição etária desses pacientes variou entre 1 a 77 anos, predominando em adultos maduros (mediana igual a 41 anos). Estudos mais recentes realizados com a população geral acometida pela SGB, vem demonstrando variações no padrão da idade. Em 2013, Fokke et al. realizaram uma coorte retrospectiva com 494 pacientes com SGB – independentemente a etiologia – na Holanda e encontraram mediana de 53 anos. Entretanto, em 2015, Sudulagunta et al. estudaram 1166 pacientes com a síndrome e encontraram 42,8 anos de idade. O resultado encontrado nesta revisão se assemelha mais ao resultado encontrado por Sudulagunta et al. e isso pode ser explicado pela maior similaridade dos aspectos socioeconômicos e naturais entre a Índia e os países que publicaram os estudos incluídos neste trabalho.

Os dados clínicos encontrados nos pacientes acometidos pelo DENV, CHIKV e ZIKV foram similares aos dados encontrados na população geral (WHO, 2015), não sendo possível determinar se algum sinal ou sintoma durante a infecção poderia servir como fator de alerta para o desenvolvimento da SGB.

A média do intervalo de tempo entre o início do quadro infeccioso inicial e a primeira manifestação neurológica foi de 8,1 dias (1 a 40 dias). Dados descritos na literatura relatam infecções prévias entre 1 a 4 semanas precedendo o início da SGB (Hafer-Macko et al., 1996; Dourado, 1996).

Dentre os subgrupos estudados, os pacientes com zika foram os que abriram o quadro neurológico com a média de tempo mais curta (6,75 dias) após a infecção inicial, seguidos pelos pacientes com chikungunya (média = 7,5 dias) e com dengue (média = 10,15). Esses dados podem representar um sinal importante para a vigilância de pacientes que chegam às unidades básicas ou aos prontos atendimentos com clínica compatível com uma dessas arboviroses.

A confirmação laboratorial de infecções recentes pelo ZIKV, DENV ou CHIKV pode ser obtida diretamente pela detecção do vírus – via metodologia molecular – ou indiretamente – via ELISA, imunofluorescência indireta ou imunocromatografia – pela

detecção de anticorpos circulantes da classe IgM contra o respectivo agente pesquisado (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica – SBPC, 2016).

A metodologia molecular utilizada é a PCR (*Polimerase-Chain-Reaction* ou Reação em Cadeia de Polimerase), sendo usualmente positiva na primeira semana de infecção. Por esse motivo, costuma ser negativa nos pacientes que desenvolvem SGB associado a estas arboviroses, devido ao tempo necessário para a abertura do quadro neurológico. Esses dados corroboram com os achados encontrados neste estudo, visto que poucos pacientes obtiveram positividade do PCR no soro ou no LCR.

Para a dengue e a zika, muitos autores demonstraram que o RNA viral é detectável na urina em maior carga e por maior tempo do que no soro (Hirayama et al., 2012; Barzon et al.; 2013; Gourinat et al., 2015). Segundo a SBPC, o vírus pode ser detectado em amostras de urina por um período de até 15 dias após a infecção. Nesta revisão, a pesquisa da urina foi encontrada em 04 pacientes com zika e em 100% isolou-se o ZIKV – todas coletas foram feitas após uma semana do início da arbovirose.

É importante ressaltar que as análises indiretas podem apresentar resultados falso-positivos, sobretudo quando se analisa vírus da mesma família, como dengue e zika (ambos pertencentes à família *Flaviviridae*). Portanto, ao se analisar testes indiretos é importante levar em consideração a sensibilidade e a especificidade do teste que está sendo utilizado.

Em muitos pacientes afetados pela SGB com infecção recente pelo ZIKV, observou-se imunidade pré-existente contra DENV, o que pode sugerir maior risco para desenvolvimento da SGB nos pacientes que já foram expostos ao DENV e que desenvolvem infecção recente pelo ZIKV. Entretanto, o estudo do tipo caso-controle realizado por Cao-Lormeau et al. (2016) demonstrou que o grupo controle – pacientes com infecção recente por ZIKV, mas que não desenvolveram sintomas neurológicos – também apresentou imunidade contra dengue pré-existente, não havendo diferença significativa entre os grupos.

Em relação ao quadro clínico da SGB, frequentemente, o sintoma inicial mais percebido pelos pacientes é a parestesia, sendo relatada como “formigamento” ou “queimação” nas extremidades dos membros e foi observada em 75,4% dos pacientes.

A dificuldade para deambular foi evidenciada em 64,6% dos pacientes. No estudo realizado por Sudulagunta et al. (2015), encontrou-se 33% de pacientes com dificuldade de deambular acometidos pela SGB na população geral. Essa diferença encontrada pode refletir maior debilidade nos pacientes acometidos previamente por estas arboviroses, embora essa hipótese deva ser analisada com cautela, devido às limitações deste estudo.

A força muscular na SGB comumente se apresenta como paresia de padrão progressivo e ascendente e a maioria dos pacientes apresenta-se com tetraparesia ou com paresia de membros inferiores. A paresia de membros superiores isoladamente é pouco comum (Barohn & Saperstein, 2013). Nesta revisão sistemática, 62,1% apresentaram tetraparesia com padrão ascendente e 34,8%, paraparesia, embora não tenha sido possível determinar se foi em membros superiores ou inferiores.

Todos os pacientes com chikungunya evoluíram com tetraparesia, enquanto que, nos pacientes com dengue, este acometimento representou 84,2% dos casos *versus* 15,8% dos pacientes com paraparesia. Curiosamente, os pacientes acometidos pelo ZIKV apresentaram o padrão inverso com a maior parte dos pacientes evoluindo com paraparesia (54%). Este dado aventa a possibilidade de padrões atípicos da SGB quando relacionadas a infecções de zika.

A presença de reflexos profundos diminuídos ou abolidos também é um achado clínico importante para a suspeita e diagnóstico da SGB (Asbury et al., 1980; Rentala et al., 1991). Em concordância com esses dados, 75,75% dos pacientes estudados apresentaram padrão de arreflexia ou hiporreflexia. Recentemente, Yuki et al. (2012) descreveram alguns pacientes com SGB no Japão e da Itália que abriram o quadro com paresia de membros e hiperreflexia (sem sinal de Babinski ou espasticidade correlacionadas), mas que rapidamente, ou ao longo do seguimento, progrediram para arreflexia.

O nervo facial (XII^o par craniano) é o mais acometimento na SGB e sua paresia ocorre em metade dos pacientes ao longo do curso da doença, havendo descrições na literatura de ocorrência em mais de 70% dos casos (Ropper et al., 1991). Em concordância com os dados descritos na literatura, neste presente estudo, 83,9% dos pacientes apresentaram paralisia facial periférica, sendo mais comum o acometimento bilateral.

Durante a evolução da SGB, é observada na população geral a necessidade de cuidados intensivos, devido à falência respiratória por paralisia da musculatura acessória, quadros disautonômicos, entre outros. O estudo retrospectivo realizado por Sudulagunta et al. (2015) observou que 38,5% dos pacientes necessitaram de cuidados intensivos com suporte de ventilação mecânica. Estes dados convergem com os achados encontrados nesta revisão, observados em 42,2% dos pacientes.

O diagnóstico da SGB é primariamente clínico, entretanto, alguns exames complementares são necessários para sustentar a suspeita clínica, bem como para excluir outras possíveis causas de paresia flácida aguda. Lança-se mão, portanto, de dois artifícios complementares: a análise do líquido cefalorraquidiano e o exame eletroneurofisiológico.

A análise do LCR é uma etapa importante diante de um paciente com suspeita de SGB e costuma revelar a clássica dissociação albumino-citológica – elevação de proteína com contagem celular abaixo de 50 células brancas/mm³. Estudos relatam que o aumento anormal da concentração de proteínas no LCR pode ser decorrente de reação inflamatória no plexo coroide ou por quebra da barreira hematoencefálica (Cutler & Lorenzo, 1968; Miyazaki et al., 1975; Okuyama, 1975).

O aumento da concentração de proteínas no LCR é altamente dependente do intervalo de tempo entre o início dos sintomas neurológicos e a realização da punção lombar. Fokke et al. (2014) demonstraram que a elevação da proteinorraquia foi de 49% quando a punção foi realizada no primeiro dia, aumentando para 88% quando realizada duas semanas após a abertura do quadro. Comparativamente, 89,7% dos pacientes analisados neste trabalho apresentaram dissociação albumino-citológica, com média de

proteína de 140 mg/dL (31 – 1321 mg/dL) e média de celularidade foi 3,4 células/mm³ (0 – 28).

O exame eletroneurofisiológico analisa as neuroconduções motora e sensitiva. Na SGB, a neurocondução motora costuma evidenciar latências distais prolongadas, lentificação da velocidade de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da onda F prolongadas. Esses parâmetros geralmente são simétricos e multifocais. A neurocondução sensitiva é observada em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes e demonstrará anormalidades na velocidade de condução e amplitude de vários potenciais de ação de nervos sensoriais (Ministério da Saúde, 2009).

O ideal é examinar o paciente após a primeira semana da abertura do quadro neurológico quando as alterações estão mais evidentes. Nos pacientes analisados neste estudo, o tempo médio para a realização do exame foi de 7,25 dias e, na maioria dos pacientes, houve alterações de neuroconduções motora e sensitiva compatíveis com SGB. Todavia, em dois pacientes houve ausência dos achados eletrofisiológicos, que pode ocorrer em até 15% a 20% dos casos mesmo após a primeira semana (Ministério da Saúde, 2009), não excluindo a hipótese de SGB caso as demais variáveis sustentem a suspeita.

Os exames de neuroimagem, tais como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética não fazem parte do rol de exames complementares necessários para o diagnóstico da SGB. Entretanto, eles servem para excluir determinados diagnósticos e foram realizados em alguns pacientes. Dos pacientes que realizaram TC de cérebro ou de coluna vertebral, nenhum apresentou alteração. Ao passo que, dos pacientes que fizeram RM de cérebro ou coluna vertebral, em 37% encontrou-se alterações, descritas como realce do contraste dos nervos cranianos afetados e/ou realce das raízes nervosas afetadas.

O tratamento da SGB é a combinação de medidas de suporte com tratamento específico (Sater & Rostami, 1998), tais como imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) e a plasmaférese. A IGIV 0,4 g/kg/dia durante 05 dias é o tratamento de escolha para os pacientes elegíveis à terapia específica (Ministério da Saúde, 2009). Apresenta eficácia semelhante à plasmaférese (Meché & Schmidsz, 1992; Brill et al., 1996),

entretanto mostra-se vantajosa devido à maior facilidade de aplicação e à menor chance de efeitos colaterais. Não há indicação de uso de glicocorticoides por não haver significância estatística do seu uso com a melhoria do quadro (Koningsveld et al., 2004). Também não há evidência sobre a eficácia da combinação da IGIV com a plasmaférese (Hughes et al., 2004).

Neste estudo, foram encontradas diversas modalidades terapêuticas com predomínio do uso de IGIV (92,1% dos pacientes). Apenas 2,6% dos pacientes foram tratados com plasmaférese. Um paciente que recebeu IGIV juntamente com corticosteroides teve seu relato publicado em 2004, mesmo ano de publicação do ensaio clínico randomizado realizado por van Koningsveld et al., demonstrando o desconhecimento da comunidade médica sobre esta ineficácia. Outro paciente não recebeu nenhum tipo de tratamento específico e, apesar não ter tido necessidade de cuidados intensivos, apresentou o maior número de dias necessários para a recuperação da mobilidade (240 dias).

O tempo médio de internamento dos pacientes acometidos pela SGB foi de 15,9 dias, variando de 3 a 163 dias. Os pacientes com dengue foram os que apresentaram maior tempo médio de internamento com 23,5 dias. Analisando apenas o tempo de internamento em unidades com cuidados intensivos, a média foi de 22,4 dias (2 – 127), sendo que os pacientes com zika apresentaram maior média com 30,3 dias.

De acordo com a Portaria GM/MS nº 1541 de 27 de junho de 2007, que estabeleceu a implantação da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, o custo da diária de pacientes internados em unidade hospitalar para tratamento de polirradiculoneurite desmielinizante aguda é de R\$ 241,85, o curso diário do leito de unidade de terapia intensiva adulta pode variar entre R\$ 95,90 a R\$ 363,31, a depender dos recursos necessários para o tratamento, e o tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades neurológicas custa R\$ 67,24 por dia. Portanto, é evidente que o aumento do número de casos de pacientes com SGB relacionados a infecções prévias por arbovírus requisita recursos humanos e financeiros do sistema público de saúde brasileiro.

Em geral, o prognóstico da SGB é favorável com aproximadamente 90% dos pacientes recuperando completamente a força muscular em um ano após o início dos sintomas neurológicos (Soysal et al., 2011). A taxa de mortalidade varia entre 5% a 10%, geralmente como consequência de insuficiência respiratória, arritmias cardíacas, infecções hospitalares e embolia pulmonar (Hughes et al., 2005).

Neste atual estudo, nenhum óbito foi relatado, embora 42,2% dos pacientes necessitaram de cuidados intensivos. Por conta destes desfechos, torna-se importante oferecer suporte para tratamento e monitoramento acurados para todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de SGB.

É importante ressaltar que 17,9% dos pacientes não relataram clínica prévia compatível com dengue, zika ou chikungunya, estando completamente assintomáticos, tendo seus diagnósticos feitos a partir da avaliação laboratorial. Esse achado chama a atenção para a importância de se investigar estas arboviroses em pacientes com suspeita de SGB sem causa aparente, sobretudo em territórios com epidemias vigentes, tal como o Brasil.

Além dos casos assintomáticos, deve-se ter em mente que tanto as arboviroses como a SGB são doenças subdiagnosticadas e subnotificadas, sobretudo em países com estrutura semelhante ao Brasil, e o que o problema ainda é muito maior do que visualizado até o presente momento. Apesar das manifestações neurológicas, do padrão eletroneurológico, dos achados no LCR e do prognóstico serem similares aos encontrados na população geral, a SGB é uma condição que onera o serviço público de saúde e que pode tornar proporções maiores numa realidade de epidemia, servindo de alerta às autoridades sanitárias, científicas e políticas a respeito da necessidade de maior investigação e maior intervenção efetiva.

VIII. CONCLUSÕES

1. Há evidências da associação de dengue, chikungunya e zika com a síndrome de Guillain-Barré, sendo importante incluí-las no rol de etiologias infecciosas, sobretudo em territórios com epidemias vigentes.
2. As manifestações neurológicas, o padrão eletroneurofisiológico, os achados no líquido cefalorraquidiano e o prognóstico da SGB quando associadas a infecções prévias por dengue, chikungunya ou zika, apresentou características similares às encontradas na população geral acometida por esta síndrome neurológica.
3. A possibilidade destas arboviroses serem completamente assintomáticas aponta para a necessidade de se investigá-las laboratorialmente, via exames diretos ou indiretos, em pacientes que se apresentem com quadro compatível de SGB e sem etiologia aparente.
4. Sugere-se a análise direta da urina, via PCR, dos pacientes com suspeita de SGB e arboviroses prévias, sobretudo nos casos de dengue e zika.
5. Pacientes com imunidade pré-existente contra DENV e infecção recente pelo ZIKV podem ser mais suscetíveis a desenvolver SGB, entretanto ainda são necessários mais estudos para corroborar esta hipótese.

IX. SUMMARY

Analysis of correlation between epidemic arbovirus infections in Brazil (dengue, chikungunya fever and zika virus infection) and Guillain-Barre syndrome: systematic literature review. Background: Arbovirus infections are viral infections transmitted to humans through the bite of hematophagous arthropod vectors and cause of infectious diseases that have been represented constant threats. In Brazil, arbovirus infections are associated with epidemics, such as dengue, chikungunya fever and zika virus infection. These are febrile and nonspecific disease and all reports by same vectors – *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. In recente years, has shown an increase in the number of cases of central nervous system involvement in patients affected by these arbovirus infections, such as Guillain-Barre syndrome: an acute demyelinating polyradiculoneuropathy, inflammatory/autoimmune character, which usually manifests as an ascending muscle weakness. **Objective:** investigate the literature, by means of a systematic review, the correlation between epidemic arbovirus infections in Brazil (dengue, chikungunya fever and zika virus infection) and Guillain-Barre syndrome. **Methods:** secondary analysis of data obtained from the systematic search of articles in the MEDLINE, SCielo and LILACS databases, between the years 1966 to 2016. **Results:** 17 articles were found regarding the association of dengue, chikungunya fever or zika virus infection with Guillain-Barre syndrome. In 84,6% of patients reported impaired muscle strength, 62,1% of which evolved with tetraparesis and 34,8% with paraparesis of lower limbs. Hiporreflexia or areflexia was observed in 75,75% of cases and 83,9% paralysis of the facial nerve. Albumino-cytological dissociation was evidenced in 89,7% and the eletroneurophysiologic study presented demyelinating polyradiculoneuropathy compatible standard in 97,3% of patients. No death was reported. **Conclusion:** there are evidencias about the association of dengue, chikungunya fever and ziva vírus infection with Guillain-Barre syndrome and it is important to include them in the list of infectious etiologies, particularly in territories with existing epidemics.

Key words: 1. Arbovirus Infections; 2. Dengue; 3. Chikungunya Fever; 4. Zika virus infection; 5. Guillain-Barre syndrome.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asbury AK, Arnason BS, Karp HR, Mcfarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré Syndrome. *Arch Intern Med.* 1980; 140:1053-1057.
2. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatorydemyelinating polyneuropathy. *Semin Neurol.* 1998; 18(1):49–61.
3. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, et al. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis.* 2013; 208(7):1086-92.
4. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. Brasília, DF; 2007.
5. Ministério da Saúde. Dengue: transmissão. Brasília, DF; 2010.
6. Ministério da Saúde. Febre Chikungunya: transmissão. Brasília, DF; 2015
7. Ministério da Saúde. Febre de Chikungunya: manejo clínico. Brasília, DF; 2015.
8. Ministério da Saúde. Síndrome de Guillain-Barré: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasília, DF; 2009.
9. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1996; 46(1):100-3.
10. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity. *J Hist Med Allied Sci.* 1971; 26(3):243-62.

11. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke GJ, Reusken C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. *J Clin Virol.* 2012; 55(3):191-203.
12. Centers for Disease Control and Prevention.
13. Contevelle LC, Zanella L, Marín MA, Filippis AMB, Nogueira RMR, Vicente ACP et al. Phylogenetic analyses of chikungunya virus among travelers in Rio de Janeiro, Brazil, 2014-2015. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2016; 111(5): 347-8.
14. Cutler RW, Lorenzo AV. Transport of 1-aminocyclopentanecarboxylic acid from feline cerebrospinal fluid. *Science.* 1968 Sep; 161(3848):1363-4.
15. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol.* 2010; 91(2):121-9.
16. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus I. Isolation and serological specificity. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46(5):509-20.
17. Dourado ME. Síndrome de Guillain-Barré: análise clínica, eletrofisiológica e evolução a curto-médio prazo em 19 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54:234.
18. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360: 2536-2543.

19. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA and Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014; 137:33–43.
20. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17:880-882.
21. Gao X, Nasci R, Liang G. The neglected arboviral infections in mainland China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4:e624.
22. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(1):84-6.
23. Griffin DE. Alphaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1023-67.
24. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L. Flaviviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1153-252.
25. Hafer-Macko C, Sheikh KA, Li CY. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1996; 39:625–635.
26. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1998; 352(9128):635-41.
27. Hirayama T, Mizuno Y, Takeshita N, Kotaki A, Tajima S, Omatsu T, et al. Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: a laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(6):2047-52.

28. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. 2004; (1):CD002063.
29. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997; 176(Suppl 2):S92-8.
30. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Comblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005; 62(8):1194-8.
31. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM et al. Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005; 62(8):1194-8.
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2015.
33. Karabatsos N. International catalogue of arboviruses, including certain other viruses of vertebrates. 3rd ed. San Antonio - USA: American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1985.
34. Lindenbach BD, Thiel H, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology.* 5th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1101-52.
35. Malavige G, Fernando S, Fernando D, Senevirante S. Dengue viral infections. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80:588-601.
36. Martinez-Torres E, Polanco-Anaya AC, Pleites-Sandoval EB. Why and how children with dengue die? *Revista cubana de medicina tropical.* 2008; 60(1):40–47.

37. Miyazaki M, Fujita M, Genba H, Shimazaki K, Ogawa M. Study on the blood-cerebrospinal fluid barrier (III). Permeability in the normal state and in polyradiculoneuritis. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)*. 1975 Nov; 15(11):843-50.
38. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Togavírus e Flavivírus. Microbiologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006; 623-34.
39. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:359.
40. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015; 13(102):1-11.
41. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014; 19(9).
42. Okuyama H. Mechanism of increase of the cerebrospinal fluid (CSF) protein content in Guillain-Barre syndrome. Study using RISA in evaluation of diffusion within CSF cavity and transport of CSF to circulating plasmas. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)*. 1975 Nov; 15(11):817-26.
43. Osanai CH. A epidemia de dengue em Boa Vista, Território Federal de Roraima, 1981-1982. Dissertação de mestrado, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ, 1984.
44. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC. Arboviroses. In: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 169-80.

45. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Reemergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000; 81(2):471-9.
46. Quintero, T.; Boza, R. Síndrome de Guillain-Barré: análisis de 36 pacientes. *Revista Costarricense de Ciências Médicas, San José, v.20, n.3-4.* 1999.
47. Rentala H, Uhari M, Niemela M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barré Syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66:706-09.
48. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955; 49(1):28-32.
49. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 326:1130-6.
50. Ropper, AH.; Wijdicks, EFM.; Truax, BT. Guillain-Barre Syndrome, Contemporary Neurology Series. Davis, FA., editor. Vol. 34. Philadelphia, PA: 1991.
51. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond).* 1956; 54(2):177-91.
52. Santos NQ, Azoubel AC, Lopes AA, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barré syndrome in the course of dengue: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004.
53. Sater AR, Rostami A: Treatment of Guillain - Barré syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998; 51(Suppl 5):809-14.
54. Schatzmayr HG. Dengue situation by year 2000. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2000; 95:179-181.

55. Schmaljohn CS, Nichol ST. Bunyaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;1741-89.
56. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Assunto: Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima/Brasil. 2010.
57. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico*. 2015.
58. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico*. 2016.
59. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2 Suppl):S22-35.
60. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, 2016
61. Soysal A, Aysal F, Caliskan B, Dogan Ak P, Mutluay B, Sakalli N et al.. Clinico-electrophysiological findings and prognosis of Guillain-Barré syndrome--10 years' experience. *Acta Neurol Scand*. 2011 Mar; 123(3):181-6.
62. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram M, Raja SKB, Kothandapani S et al. Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *GMS* 2015; 13:1–15.
63. Tavares, A. C.; Alves, C. B. L.; Silva, M. A.; Lima, M. B. C.; Alvarenga, R. P. Síndrome de Guillain-Barré: Revisão de Literatura. *Cadernos Brasileiros de Medicina*, vol. 13, n.1, 2, 3 e 4. 2000.

64. Tesh RB. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Ann Rev Med.* 1982; 33:31-40.
65. van der Meché FGA, Scmidtz PIM. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillan-Barré Study Group. *N Engl J Med.*1992;326(17):1123-9.
66. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9404):192-6.
67. Pessoa VE, Silveira DA, Calvacante IL, Florindo MI. *Aedes albopictus* no Brasil: aspectos ecológicos e riscos de transmissão da dengue. *Entomotropica.* 2013; 28(2):75-86.
68. von Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008; 7(10):939-50.
69. Weaver SC. Arrival of Chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(6):2921.
70. World Health Organization. *Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.* New edition. Geneva: WHO; 2009.
71. World Health Organization. Number of reported cases of Chikungunya fever in the Americas, by country or territory with autochthonous transmission, 2013-2014 (to week noted): cumulative cases. *Epidemiological Week.* 2014.
72. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol* 2012; 259:1181–90.

XI. APÊNDICES

APÊNDICE I

FICHA DE REGISTRO DE DADOS

1. Número do artigo	
2. Tipo de desenho de estudo	
DADOS BIBLIOMÉTRICOS	
3. Fonte	
4. Acesso ao trabalho completo	
5. Ano da publicação	
6. País	
7. Número de casos no artigo	
DADOS GERAIS	
8. Idade (em anos)	
9. Sexo	
10. Procedência	
11. Antecedentes patológicos	
12. Outras informações do paciente	
QUADRO CLÍNICO INICIAL	
13. Febre	
14. Mialgia	
15. Artralgia e/ou artrite	
16. Cefaleia	
17. Dor retro-orbitária	
18. Hiperemia conjuntival não purulenta	
19. Exantema	
20. Prurido	
21. Outros dados clínicos	
QUADRO CLÍNICO NEUROLÓGICO	
22. Dificuldade de deambular	
23. Alteração da força muscular	
24. Alteração do tônus muscular	
25. Alteração de reflexos profundos	
26. Alteração de sensibilidade	
27. Alterações de nervos cranianos	
28. Alteração esfínteriana	
29. Alteração sistema nervoso autônomo	
30. Sinais de irritação meníngea	
31. Outros dados clínicos	
EXAMES COMPLEMENTARES (CONSIDERAR O 1º EXAME)	
32. Estudos eletrofisiológicos	
33. Tomografia computadorizada	
34. Ressonância magnética	

35. Líquido cefalorraquidiano	
36. Outros exames	
ISOLAMENTO VIRAL E EXAMES ESPECÍFICOS	
37. Anti-dengue IgM	
38. Anti-dengue IgG	
39. Anti-chikungunya IgM	
40. Anti-chikungunya IgG	
41. Anti-zika IgM	
42. Anti-zika IgG	
43. Isolamento viral	
EVOLUÇÃO	
44. Intervalo de tempo entre o início do quadro inicial e a primeira manifestação neurológica (em dias)	
45. Tempo de recuperação da mobilidade (em dias)	
46. Tempo de internação (em dias)	
47. Uso de Imunoglobulina IV	
48. Uso de plasmaferese	
49. Internação em UTI	
50. Condição de saída	
OUTRAS OBSERVAÇÕES	

APÊNDICE 1

ARTIGOS EXCLUÍDOS DO ESTUDO

Referência	Justificativa
Malkki H. <i>CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barré syndrome</i> . <i>Nat Rev Neurol</i> . 2016 Apr;12(4):187.	Ausência de dados relevantes
Smith DW, Mackenzie J. <i>Zika virus and Guillain-Barré syndrome: another viral cause to add to the list</i> . <i>Lancet</i> . 2016 Apr 9;387(10027):1486-8.	Ausência de dados relevantes
Wise J. <i>Study links Zika virus to Guillain-Barré syndrome</i> . <i>BMJ</i> . 2016 Mar 1;352:i1242.	Ausência de dados relevantes
Wiwanitkit V. <i>Guillain-Barré syndrome and dengue</i> . <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo</i> . 2011 Nov-Dec;53(6):349; author reply 349.	Ausência de dados relevantes
Araujo LM, Ferreira ML, Nascimento OJ. <i>Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil</i> . <i>Arq Neuropsiquiatr</i> . 2016 Mar;74(3):253-5.	Ausência de dados relevantes
Mishra V, Harbada R, Sharma A. <i>Fatal Guillain-Barre Syndrome (GBS) in Dengue</i> . <i>J Assoc Physicians India</i> . 2015 Jun;63(6):94-6.	Não acessível
Sharma CM, Kumawat BL, Ralot T, Tripathi G, Dixit S. <i>Guillain-Barre syndrome occurring during dengue fever</i> . <i>J Indian Med Assoc</i> . 2011 Sep;109(9):675, 682.	Não acessível
Chaudhary SC, Mohanty D, Sonkar SK, Gupta DK, Gupta A. <i>Unusual manifestation of dengue fever</i> . <i>BMJ Case Rep</i> . 2011 Jun 29;2011.	Não acessível
Esack A, Teelucksingh S, Singh N. <i>The Guillain-Barré syndrome following dengue fever</i> . <i>West Indian Med J</i> . 1999 Mar;48(1):36-7.	Não acessível
Watrin L, Ghawché F, Larre P, Neau JP, Mathis S, Fournier E. <i>Guillain-Barré Syndrome (42 Cases) Occurring During a Zika Virus Outbreak in French Polynesia</i> . <i>Medicine</i> 2016 April 95(14):e3257.	Dados idênticos

APÊNDICE 2

ARTIGOS INCLUÍDOS NO ESTUDO

	Autor(es)	Título	Revista/Data publicação
1.	Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, Zogbi HE, Calvet GA, de Souza RV, Siqueira AM, de Mendonca MC, Nogueira RM, de Filippis AM, Solomon T.	Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection.	Lancet/Abril 2016
2.	Fontes CA, Dos Santos AA, Marchiori E.	Magnetic resonance imaging findings in Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus infection.	Neuroradiology/Abril 2016
3.	Rozé B, Najioullah F, Fergé JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, Fagour C, Fagour L, Hochedez P, Jeannin S, Joux J, Mehdaoui H, Valentino R, Signate A, Cabié A; GBS Zika Working Group.	Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016.	Euro Surveill/Março 2016
4.	Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F.	Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study.	Lancet/Abril 2016
5.	Reyna-Villasmil E, López-Sánchez G, Santos-Bolívar J.	[Guillain-Barré syndrome due to Zika virus during pregnancy].	Med Clin (Barc)/Abril 2016
6.	Simon O, Billot S, Guyon D, Daures M, Descloux E, Gourinat AC, Molko N, Dupont-Rouzeyrol M.	Early Guillain-Barré Syndrome associated with acute dengue fever.	J Clin Virol./Abril 2016
7.	Oehler E, Fournier E, Leparcoffart I, Larre P, Cubizolle S, Sookhareea C, Lastère S, Ghawche F.	Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015.	Euro Surveill./Dezembro 2015
8.	Ralapanawa DM, Kularatne SA, Jayalath WA.	Guillain-Barre syndrome following dengue fever and literature review.	BMC Res Notes/Novembro 2015

9.	Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparç-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghawche F.	Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013.	Euro Surveill./Março 2014
10	Gonçalves E.	Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) following dengue fever.	Rev Inst Med Trop Sao Paulo/Julho-Agosto 2011
11	Soares CN, Cabral-Castro M, Oliveira C, Faria LC, Peralta JM, Freitas MR, Puccioni-Sohler M.	Oligosymptomatic dengue infection: a potential cause of Guillain Barré syndrome.	Arq Neuropsiquiatr./Junho 2008
12	Chen TY, Lee CT.	Guillain-Barré syndrome following dengue fever.	Ann Emerg Med./Julho 2007
13	Kumar S, Prabhakar S.	Guillain-Barre syndrome occurring in the course of dengue fever.	Neurol India/Junho 2005
14	Sulekha C, Kumar S, Philip J.	Guillain-Barre syndrome following dengue fever.	Indian Pediatr./Setembro 2004
15	Palma-da Cunha-Matta A, Soares-Moreno SA, Cardoso-de Almeida A, Aquilera-de Freitas V, Carod-Artal FJ.	[Neurological complications arising from dengue virus infection].	Rev Neurol./Agosto 2004
16	Santos NQ, Azoubel AC, Lopes AA, Costa G, Bacellar A.	Guillain-Barré syndrome in the course of dengue: case report.	Arq Neuropsiquiatr./Março 2004
17	Lebrun G; Chadda K; Reboux AH; Martinet O; Gaüzère BA.	Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection.	Emerg Infect Dis/Março 2009