



Casos de Síndrome de Gullain-Barré associados à infecção pelo Zika vírus no Brasil: uma revisão sistemática

Gullain-Barré Syndrome cases associated with Zika virus infection in Brazil: a systematic review

Nathalia B. Graciano, Isabella M. Gomes, Iran B. de Castro, Jessyana G. Vieira, Gracielli N. Barbosa, Allaelson S. de Moraes, Caroline B. Moura, Yuri F. dos Santos, Pedro V. C. Trindade, Ana Iara C. Ferreira, Bianca J. Sequeira, Leila B. Ribeiro, Fabiana Nakashima*

Curso de Medicina, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brasil.

RESUMO

Introdução: Zika é um arbovírus transmitido aos seres humanos principalmente durante a hematofagia dos vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Na maioria dos casos a infecção é acompanhada por sintomas semelhantes ao da dengue, porém estudos a correlacionou à síndrome Guillain-Barré. **Objetivo:** Elaborar uma revisão sistemática sobre casos de síndrome Guillain-Barré que foram associadas as infecções por Zika no Brasil entre o período de 2013 a 2018. **Métodos:** Foi realizado um levantamento no PUBMED utilizando as palavras-chave Zika Vírus, Gullain-Barré, Infecção, Brasil e Epidemiologia. Além destas palavras, os seguintes filtros foram utilizados: período de estudo entre 2013 a 2018; disponibilidade completa do trabalho gratuitamente; trabalhos realizados somente com seres humanos; trabalhos publicados nos idiomas inglês e português; e tipo de artigo, os quais foram inclusos relatos de casos, artigos clássicos, estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, revisões bibliográficas e revisões sistemáticas. **Resultados:** Dentre os oito trabalhos selecionados, 75% tratavam-se de artigos de revisão, sendo um deles metanálise, 12,5% relato de caso e 12,5 % estudo de coorte prospectivo observacional. Foram relatados 470 casos de Síndrome Guillain-Barré associados a infecção pelo Zika. A definição dos casos foi realizada clinicamente e/ou por métodos laboratoriais (sorológicos e moleculares). A principal limitação para a associação foi o diagnóstico laboratorial. **Conclusão:** Conclui-se que mesmo com várias dificuldades para determinar a possível relação, o nordeste e o sudeste foram as regiões que mais publicaram sobre os casos de GBS associados à infecção por ZIKV no Brasil.

Palavras-chave: Zika vírus, Gullain-Barré, infecção, Brasil, epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Zika is an arbovirus transmitted to humans mainly during the hematophagy of the *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* vectors. In most cases, the infection is accompanied by dengue-like symptoms, but studies have correlated it with Guillain-Barré syndrome. **Objective:** Elaborate a systematic review of cases of Guillain-Barré syndrome that were associated with Zika infections in Brazil from 2013 to 2018. **Methods:** A survey was conducted at PUBMED using the keywords Zika Virus, Gullain-Barré, Infection, Brazil and Epidemiology. In addition to these words, the following filters were used: study period from 2013 to 2018; full availability of work free of charge; works performed only with human beings; works published in English and Portuguese; and type of article, which included case reports, classic articles, clinical study, clinical trial, comparative study, controlled clinical trial, bibliographic reviews and systematic reviews. **Results:** Among the eight selected studies, 75% are review articles, one of which is a meta-analysis, 12.5% reported by cases and 12.5% study prospective observational cohort. 470 cases of Guillain-Barré Syndrome associated with Zika infection have been reported. The cases were defined clinically and / or by laboratory methods (serological and molecular). The main limitation for the association was the laboratory diagnosis. **Conclusion:** It is concluded that even with several difficulties in determining the possible relationship, the northeast and southeast were the regions that most published / reported on the cases of GBS associated with ZIKV infection in Brazil.

Keywords: Zika virus, Gullain-Barré, infection, Brazil, epidemiology

*Autor correspondente (corresponding author): Fabiana Nakashima
Curso de Medicina, Universidade Federal de Roraima
Av. Cap Ene Garcez, 2413, Aeroporto, Boa Vista, Roraima, Brasil.
CEP 69304-000
E-mail: fabiana.nakashima@ufr.br
Recebido (received): 06/04/2020 / Aceito (accepted): 05/05/2020

1. INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus que foi isolado pela primeira vez em 1947 de um macaco Rhesus febril na floresta Zika de Uganda. Posteriormente, também foi identificado em mosquitos *Aedes africanus* da mesma localidade (SILVA *et al.*, 2017; PLOURDE, BLOCH, 2016). Este arbovírus é transmitido aos seres humanos principalmente pelos vetores *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) e *Aedes albopictus* (*Aedes albopictus*) (BRITO, CORDEIRO, 2016) porém, de acordo com alguns autores, outras rotas de transmissão do vírus ZIKV são possíveis, embora seja pouco provável que tenham grande importância epidemiológica em circunstâncias naturais. Dentre elas estão: a transmissão direta de primatas para humanos por meio de mordidas destes animais e transmissão por contato de saliva, visto que foi detectado o vírus neste material biológico em 19,2% dos indivíduos infectados (BRITO, CORDEIRO, 2016). Wong e colaboradores (2016) discutem sobre a transmissão sexual, haja vista a possibilidade de detecção viral no sêmen até 62 dias após o início da doença febril. Outra grande preocupação clínica e de saúde pública é o potencial risco de transmissão por transfusão de sangue (PLOURDE; BLOCH, 2016).

Segundo Possas (2016), os sintomas da infecção pelo vírus ZIKV são semelhantes aos da dengue, cursando com febre, erupção cutânea, artralgia, mialgia e/ou conjuntivite. No entanto, o mesmo autor esclarece que o vírus mudou seu comportamento brando, passando a causar distúrbios neurológicos graves em recém-nascidos (microcefalia) e adultos (de Síndrome Guillain-Barré) no Brasil.

A síndrome de Guillain-Barré (GBS) é uma polirradiculoneuropatia inflamatória monofásica de caráter autoimune, caracterizada por rápida evolução ascendente de fraqueza de membros, quase sempre simétrica, hipo ou arreflexia e dissociação celuloaproteica no líquido cefalorraquidiano (LCR). Ela tem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5% e 20% (NOBREGA *et al.*, 2018). De acordo com Nobrega *et al.* (2018), a GBS pode chegar à máxima severidade em até quatro semanas, com o desenvolvimento de insuficiência respiratória em aproximadamente 25% dos casos e destes, a maioria tem completa recuperação. Entretanto, podem ocorrer sequelas graves e óbitos em até 20% e 5% dos casos, respectivamente. Para estes casos, Barbi *et al.* (2018) esclarece que os sintomas incluem fraqueza muscular, incapacidade de andar, paralisia facial e desconforto respiratório.

Diante do exposto, o presente trabalho buscou elaborar uma revisão sistemática sobre casos de GBS que foram associados as infecções por ZIKV no Brasil entre o período de 2013 a 2018.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática sobre casos de GBS associados à infecção ao ZIKV no Brasil. A base de dados utilizada foi o PUBMED e tendo em vista essa característica do estudo, os métodos utilizados foram direcionados de acordo com a busca na literatura já existente, seleção de artigos, tendo como critério de inclusão, utilizando os filtros oferecidos pela plataforma, apenas artigos que datam desde 2013 até 2018, pesquisas

relacionadas a humanos, textos com possível visualização completa gratuita. Além desses filtros, foram utilizados apenas textos em inglês e português com a extração de dados e avaliação da qualidade metodológica e da discussão dos dados encontrados e redação e publicação das evidências. Também foi utilizado o filtro “tipos de artigo”, nos quais foram incluídos relatos de casos, artigos clássicos, estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, revisões bibliográficas e revisões sistemáticas.

Como critérios de exclusão foram utilizados textos sem possível visualização completa gratuita, textos em linguagens diferentes de inglês e português, estudos feitos em animais e que ultrapassam o tempo de cinco anos, além de textos que destoem dos tipos de artigos citados anteriormente nos métodos de inclusão.

Como a doença em questão é uma arbovirose, muitas vezes, a mesma estava citada em conjunto com outras doenças do mesmo grupo. Isso levou à leitura desse modelo de pesquisa na íntegra a fim de avaliar a coerência da mesma, porém, só foram citados na revisão sistemática, os fragmentos textuais encontrados sobre a Febre Zika. As palavras-chave utilizadas foram: Zika Virus; Guillain-Barré; Infection; Brazil; Epidemiology.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 87 artigos publicados, os quais foram lidos e avaliados de acordo com sua relevância. Para demonstrar de forma mais didática a maneira como foi realizada a busca no banco de dados, foi montado um fluxograma, o qual está apresentado na figura 1.

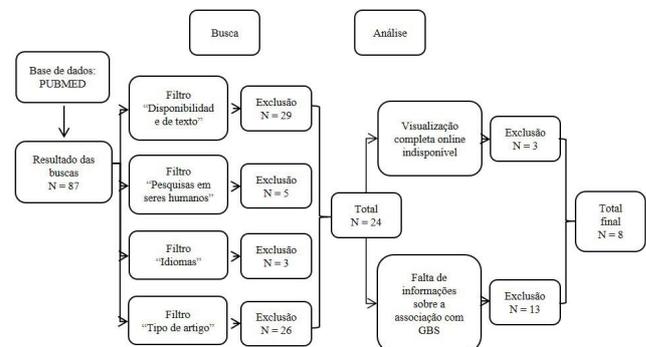


Figura 1. Fluxograma ilustrativo das etapas de busca e análise realizadas na seleção dos artigos.

Da totalidade dos 87 artigos encontrados utilizando as palavras-chave na base de dados PUBMED, não houve a exclusão de artigos utilizando o filtro “datas de publicação”, o qual diz respeito a publicações nos últimos cinco anos. Após aplicar o filtro “disponibilidade de texto”, o qual diz respeito aos textos completos gratuitos, foram excluídos 29 artigos, fazendo com que o número de artigos encontrados caísse para 58.

Com a aplicação do filtro de estudos somente em humanos, foram excluídos apenas cinco artigos, deixando no total, 53 artigos. Com a utilização do filtro “Idiomas”, o qual diz respeito somente ao inglês e português, foram excluídos três artigos, restando um total de 50 artigos. Finalmente, com a aplicação do filtro “tipos de artigo”, o qual diz respeito a relatos de casos, artigos clássicos, estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, revisões bibliográficas e revisões

sistemáticas, o número de artigos encontrados decresceu cerca de 50%, totalizando, no final da pesquisa, após a aplicação de todos os filtros citados acima, 24 artigos.

Desses 24 artigos, não foi possível a visualização completa online de três deles, os quais foram indexados para o MEDLINE, não havendo o DOI disponível.

Sendo assim, restaram 21 artigos e desses, nem todos estavam relacionados diretamente com a GSB ou não eram pertinentes para o presente estudo e foram excluídos, no total, 13 artigos. Dessa forma, restaram oito artigos pertinentes para a continuação do atual estudo (tabela 1).

Tabela 1. Relação dos 8 artigos que foram utilizados na revisão sistemática em questão

Trabalho	Tipo	Ano de publicação	Título do trabalho
1	Revisão	2016	One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence
2	Revisão	2016	Zika: what we do and do not know based on the experiences of Brazil
3	Revisão	2016	A Literature Review of Zika virus
4	Revisão	2016	Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges
5	Revisão e metanálise	2018	Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis
6	Estudo de coorte prospectivo observacional	2017	Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults
7	Relato de caso	2016	Case Report: Guillain-Barré Syndrome after Zika virus Infection in Brazil
8	Revisão	2016	Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil

Após a análise do levantamento, observou-se que seis (75%) dos artigos selecionados tratava-se de revisões bibliográficas, sendo que um deles fez uso da metanálise (ARAÚJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016; MALONE *et al.*, 2016; PLOURDE; BLOCH, 2016; POSSAS, 2016; BRITO; CORDEIRO, 2016; BARBI *et al.*, 2018). Um dos trabalhos (12,5%) selecionados foi do tipo relato de caso (ROSÁRIO *et al.*, 2016) e, um outro (12,5%) tratava-se de um estudo de coorte prospectivo observacional (da SILVA *et al.*, 2017).

A relação do número de casos de GBS associados à infecção pelo ZIKA vírus no Brasil, separados por região encontra-se na tabela 2. Além disso, consta-se na mesma tabela a relação dos métodos de diagnósticos utilizados na caracterização da síndrome de cada estudo, bem como as principais limitações relatadas nos trabalhos selecionados.

Tabela 2. Relação do número de casos de GBS associados à infecção pelo ZIKA vírus no Brasil, separados por cidades/região, métodos de diagnóstico e principais limitações mencionadas nos trabalhos

Trabalho	Cidade/ Região	Número de casos de GBS associados à infecção por ZIKA	Método de diagnóstico	Limitações mencionadas
1	Nordeste	4	RT-PCR e Isolamento viral	Tempo de infecção e realização dos exames laboratoriais.
2	Rio de Janeiro/Sudeste	16	Não relata	Subnotificações de casos.
3	Bahia/Nordeste	42	Não relata	Pouca disponibilização de testes laboratoriais.
4	São Paulo/Sudeste	95	Diagnóstico clínico	Dificuldade para confirmar laboratorialmente, visto que a síndrome se desenvolve semanas após a infecção pelo ZIKA.
	Salvador/Nordeste	24		
4	Recife/Nordeste	94	Diagnóstico clínico	Dificuldade para confirmar laboratorialmente, visto que a síndrome se desenvolve semanas após a infecção pelo ZIKA.
	Bahia/Nordeste	155		
5	Bahia/Nordeste	155	Não relata	Falta de dados laboratoriais nos prontuários. Vários casos foram relatados como suspeita e não foram confirmados.
6	Rio de Janeiro/Sudeste	27	RT-PCR Sorologia	Reação cruzada dos testes sorológicos em regiões endêmicas de dengue.
7	Salvador/Nordeste	2	Sorologia	Discordância entre os métodos moleculares e sorológicos.
8	Natal/Nordeste	7	Sorologia	Falta de programas de treinamentos para os profissionais de saúde.
	Pernambuco/Nordeste	4		

4. DISCUSSÃO

Este trabalho buscou investigar, por meio de uma revisão sistemática, casos de GBS que foram associados a infecção por ZIKV no Brasil entre os anos de 2013 a 2018. Diante da busca realizada, observou-se que além do número reduzido de trabalhos disponíveis, as regiões sudeste e nordeste do país foram as únicas que publicaram sobre o tema. É possível que, dentre vários fatores, o aumento exponencial de viagens esteja associado ao maior acometimento destas regiões, visto que as mesmas são conhecidas por possuírem áreas de interesse turístico (<http://www.mapa.turismo.gov.br/mapa/init.html#/home>), o que acaba levando ao aumento do número e encontro de pessoas de diversas áreas do Brasil e do mundo. Corroborando com tal afirmação, o trabalho de Leonhard e colaboradores (2017), explica que o aumento de viagens tem consequências importantes para a epidemiologia de doenças infecciosas e pós-infecciosas, constituindo um desafio global para a saúde pública.

Além disso, o trabalho de Possas (2016), sugere que eventos nacionais podem ter favorecido a introdução deste vírus nestas regiões. Cita-se como exemplo a visita do Papa no evento “Dia Mundial da Juventude” em julho de 2013, a “Copa do Mundo” em 2014 e, o “Campeonato de Canoagem” no Rio de Janeiro em 2014. Coincidência ou não, estes eventos desencadearam visitas de estrangeiros de regiões acometidas pelo ZIKV, como África e Ásia, para o sudeste e nordeste do território brasileiro.

Com relação ao número de casos de GBS associados à infecção por ZIKA, a metodologia empregada para a seleção do material não permitiu determinar a incidência desta associação no Brasil por dois motivos. Primeiro porque não foram encontradas publicações com a população de estudo para todas as regiões do país e, segundo pela maioria dos trabalhos selecionados serem do tipo revisão bibliográfica, os quais não ofereciam dados referentes ao número da população total estudada e nem o período de coleta de dados. Mesmo assim, todas as revisões concordavam em afirmar que a incidência de GBS aumentou após a introdução do vírus no Brasil (ARAÚJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016; MALONE *et al.*, 2016; PLOURDE; BLOCH, 2016; POSSAS, 2016; BRITO; CORDEIRO, 2016; BARBI *et al.*, 2018).

Corroborando com esse raciocínio, o trabalho de Freire e colaboradores (2018), relata que os surtos de ZIKV que ocorreram na Polinésia Francesa podem estar associados ao aumento de 20 vezes nos casos de GBS, onde 98% dos pacientes que manifestavam clinicamente sintomas da síndrome apresentaram anticorpos anti-ZIKV reagente. Além desse, outros resultados se destacam, como os de El Salvador e da Venezuela que detectaram taxas de duas vezes e 10 vezes, respectivamente, maiores de diagnóstico de GBS em 2015 e início de 2016 (BARBI *et al.*, 2016). Ademais, o trabalho de Braga e colaboradores (2017), salientam o aumento da incidência de GBS em 21 países e territórios, o que reforça a necessidade de vigilância em países com circulação vetorial.

É importante ressaltar que a confirmação laboratorial do diagnóstico de infecção por ZIKV pode ser difícil, especialmente em países endêmicos para outros arbovírus, como o Brasil (BRAGA *et al.*, 2017). De

acordo com o trabalho de Freire e colaboradores (2018), o ZIKV pode ser detectado por técnicas moleculares.

Segundo, Ali *et al.* (2017), o Centro de Controle de Doenças (CDC) define que a confirmação laboratorial é definida como tendo cultura de ZIKV a partir de sangue, fluido corporal ou tecido; ou detecção do antígeno ZIKV ou ácido ribonucleico viral (RNA) no soro, líquido cefalorraquidiano (LCR), placenta, cordão umbilical, tecido fetal ou outra amostra (por exemplo, líquido amniótico, urina, sêmen, saliva); ou teste positivo de anticorpo para imunoglobulina M (IgM) contra ZIKV no soro ou no LCR com títulos de anticorpos neutralizantes para ZIKV positivos e títulos de anticorpos neutralizantes negativos contra dengue ou outros flavivírus endêmicos na região em que a exposição ocorreu. Logo, fica evidente a necessidade da exclusão de outras flavivirose, tornando notória a dificuldade diagnóstica não apenas clínica, mas também laboratorial.

De acordo com Wong, Poon e Wong (2016) O vírus ZIKV pode ser cultivado em várias linhagens celulares, como Vero e LLC-MK2, ou por inoculação intracerebral de camundongos lactantes, porém ainda que sejam úteis para estudos e pesquisas virológicas, são impraticáveis para a maioria dos laboratórios clínicos. White *et al.* (2016) afirmam que são necessários melhores testes de diagnóstico para o ZIKV devido à apresentação clínica inespecífica da doença e à reatividade cruzada sorológica do ZIKV, o que pode permitir que seja facilmente esquecido ou diagnosticado como febre da dengue.

Esse fato é corroborado com o trabalho anteriormente citado, de Wong, Poon e Wong (2016), o qual relata que deve-se ter cautela ao interpretar os resultados positivos dos testes dos antígenos NSI da dengue, visto que há possibilidade de resultado falso positivo, o qual foi relatado em um paciente com infecção aguda pelo vírus ZIKV e outras doenças, como Febre do Nilo Ocidental.

Em relação à dificuldade do diagnóstico clínico, temos Araujo, Ferreira e Nascimento (2016) corroborando com os estudos citados acima, afirmando que a doença por ZIKV, em sua maioria, apresenta sintomas leves ou inespecíficos, semelhantes a outras doenças virais prevalentes no Brasil, (principalmente arbovirose) como dengue e chikungunya, dificultando as tentativas de realizar um diagnóstico preciso com base apenas em motivos clínicos.

Estas dificuldades do diagnóstico laboratorial foram descritas na maioria dos estudos selecionados para esta revisão (BRITO; CORDEIRO, 2016; PLOURDE; BLOCH, 2016; MALONE, 2016; BARBI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2017; ROSÁRIO *et al.*, 2016), tornando-se a principal limitação em identificar a possível associação entre a infecção pelo ZIKA e o desenvolvimento da GBS. Além desta, a subnotificação, a falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre o assunto e a falta de dados nos prontuários foram outros tipos de limitações apontadas nos estudos selecionados (POSSAS, 2016; ARAUJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016; MALONE, 2016).

Dessa forma, é possível caracterizar um fluxo de dificuldade, no qual o diagnóstico laboratorial é o principal problema para investigar e associar os casos de GBS com a infecção por ZIKV. Adicionalmente, a falta de conhecimento e a falta de preenchimento

de documentos pelos profissionais de saúde acabam por aumentar o obstáculo do possível levantamento adequado e correto da ocorrência da infecção associada a síndrome no Brasil, acarretando em comprometer o campo da pesquisa epidemiológica, o que diretamente implica na elaboração de medidas públicas de saúde.

5. CONCLUSÃO

Diante do levantamento, conclui-se que mesmo com várias dificuldades para determinar a possível associação, o nordeste e o sudeste foram as únicas regiões que publicaram sobre os casos de GBS associados à infecção por ZIKV no Brasil. Além disso, evidenciou-se o fluxo de dificuldade para a pesquisa epidemiológica sobre o assunto.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Iniciação Científica da Universidade Federal de Roraima pelas bolsas de estudos da Categoria PIBIC-UFRR concedidas aos alunos de Iniciação Científica. À Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade Federal de Roraima (PRPPG) pelo Programa Institucional de Apoio à Pesquisa (PRÓ-PESQUISA).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALI, Sofia *et al.*. Environmental and Social Change Drive the Explosive Emergence of Zika Virus in the Americas. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 2, Fev 2017.
- ARAUJO, Lucas Masiêro; FERREIRA, Maria Lucia Brito; NASCIMENTO, Osvaldo JM. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 74, n. 3, p. 253-255, Mar. 2016.
- AZEVEDO, Raimunda S. S. *et al.*. Zika Virus Epidemic in Brazil. II. Post-Mortem Analyses of Neonates with Microcephaly, Stillbirths, and Miscarriage. *Journal of Clinical Medicine*, v. 7, n. 496, p.1-13, 2018.
- BARBI, Ludovica *et al.*. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*, Salvador, v. 22, n. 2, p. 137-141, Mar. 2018.
- BRITO, Carlos Alexandre Antunes de; CORDEIRO, Marli Tenorio. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 49, n. 5, p. 537-543, Oct. 2016.
- FREIRE, Caio César de Melo *et al.*. NS1 codon usage adaptation to humans in pandemic Zika virus. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 113, n. 5, e170385, 2018.
- LEONHARD, Sonja Emily *et al.*. Zika virus infection in the returning traveller: what every neurologist should know. *Practical Neurology*, v 18, Abr 2018.
- MALONE, Robert W *et al.*. Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges. *PLoS neglected tropical diseases* vol. 10, n. 2 Mar. 2016.
- NICASTRI, Emanuele, *et al.*. Three cases of Zika virus imported in Italy: need for a clinical awareness and evidencebased knowledge. *BMC Infectious Diseases*, v. 16, n. 669, 2016.

- NOBREGA, Martha Elizabeth Brasil Da. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, v. 27, n. 2, 2018.
- PINHEIRO, Talys J. *et al.*. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 74, n. 11, p. 937-943, Nov. 2016.
- PLOURDE, AR; BLOCH, EM. A Literature Review of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, n. 7, 2016.
- POSSAS, Cristina *et al.*. Zika puzzle in Brazil: peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A Review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, v. 112, n. 5, p. 319-327, May 2017.
- POSSAS, Cristina. “Zika: what we do and do not know based on the experiences of Brazil. *Epidemiology and health*. vol. 38 e2016023. 31 May. 2016.
- ROSÁRIO, Mateus Santana do *et al.*. “Guillain-Barré Syndrome After Zika Virus Infection in Brazil.” *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 95, n. 5, 2016.
- SILVA, Ivan Rocha Ferreira da *et al.*. “Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults.” *JAMA neurology*, vol. 74, Agosto. 2017.
- WHITE, Martyn K *et al.*. Zika virus: An emergent neuropathological agent. *Annals of neurology*, v. 80, n. 4, p. 479-489, 2016.
- WONG, Sanson Sai Wing; POON, Rosana Wing-Shan; WONG, Sally Cheuk-Ying. Zika virus infection—the next wave after dengue? *Journal of the Formosan Medical Association*, v 115, cap 4, p. 226-242, Abr 2016.