



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

ELAINE CRISTINA BOMFIM DE LIMA

**DESFECHO CLÍNICO E SOBREVIVÊNCIA DAS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS
ASSOCIADAS AS ARBOVIROSES EM CONTEXTO EPIDÊMICO PARA OS VÍRUS
DA ZIKA, CHIKUNGUNYA E DENGUE EM PERNAMBUCO: um estudo
observacional prospectivo**

Recife

2020

ELAINE CRISTINA BOMFIM DE LIMA

**DESFECHO CLÍNICO E SOBREVIVÊNCIA DAS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS
ASSOCIADAS AS ARBOVIROSES EM CONTEXTO EPIDÊMICO PARA OS VÍRUS
DA ZIKA, CHIKUNGUNYA E DENGUE EM PERNAMBUCO: um estudo
observacional prospectivo**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Departamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- L732d Lima, Elaine Cristina Bomfim de.
Desfecho clínico e sobrevida das síndromes neurológicas associadas as arboviroses em contexto epidêmico para os vírus da Zika, Chikungunya e Dengue em Pernambuco: um estudo observacional prospectivo / Elaine Cristina Bomfim de Lima. – 2020.
130 f.: il.; 30 cm.
- Orientadora: Heloísa Ramos Lacerda de Melo.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2020.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Zika. 2. Chikungunya. 3. Dengue. 4. Manifestações neurológicas. 5. Sobrevida. I. Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (Orientadora). II. Título.

618.9883

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-224)

ELAINE CRISTINA BOMFIM DE LIMA

**DESFECHO CLÍNICO E SOBREVIVÊNCIA DAS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS
ASSOCIADAS AS ARBOVIROSES EM CONTEXTO EPIDÊMICO PARA OS VÍRUS
DA ZIKA, CHIKUNGUNYA E DENGUE EM PERNAMBUCO: um estudo
observacional prospectivo**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 01/12/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Ulisses Ramos Montarroyos (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco (UPE)

Prof.^a. Dr.^a. Viviane Martha Santos de Moraes (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Prof. Dr. Kledoaldo Oliveira de Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof.^a. Dr.^a. Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me dado a oportunidade de vivenciar este momento único, agregando conhecimento e a sensação de mais uma etapa muito almejada alcançada;

Agradeço a todos os pacientes envolvidos no estudo. Esta pesquisa foi proposta para vocês em prol da saúde pública, sem vocês não teria sentido. Obrigada!

À toda equipe dos hospitais e laboratórios envolvidos, pelo profissionalismo e dedicação demonstrados, viabilizando a realização do estudo. Grata!

À professora Heloísa pelo empenho e dedicação ao longo do percurso. Muito obrigada!

Ao professor Ulisses pela disponibilidade em realizar as análises estatísticas e ser muito prestativo e presente durante toda a pesquisa. Sou muito grata!

Ao programa de Pós-Graduação em Medicina tropical, em especial a Walter, pela assistência e companheirismo ao longo da jornada árdua dos quatros anos do doutorado. Muito Obrigada!

À minha família, em especial a minha mãe, Teresa, por me ensinar a importância da dedicação aos estudos e garantir minha força necessária a caminhada da vida. Não tenho como mensurar em palavras o agradecimento a ti!

Aos membros das bancas de qualificação e examinadora, pelas observações mencionadas de importância significativa para melhoria do trabalho;

Enfim, a todos que direta ou indiretamente foram importantes na minha trajetória até aqui. Muito obrigada!

RESUMO

O Nordeste do Brasil vivenciou uma tríplice epidemia com a circulação simultânea dos vírus da dengue (DENV), vírus chikungunya (CHIKV) e vírus Zika (ZIKV), o que pode ter contribuído para o aumento observado nesta região das formas atípicas e mortes. Diante desse fato, as doenças neurológicas não congênitas relacionadas aos arbovírus foram comparadas com outras etiologias para avaliar as taxas de mortalidade e sobrevida, além de descrever os fatores de risco associados ao óbito e incapacidade por neuro-chikungunya em pacientes internados em hospitais de referência em neurologia do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de 2015 a 2018. Amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano foram coletadas e testadas por meio de ensaios moleculares e sorológicos. Os grupos expostos a arbovírus foram comparados com relação às características epidemiológicas, clínicas e neurológicas usando o teste Qui-quadrado de Pearson. Para a análise de sobrevida, foram utilizados os testes de Kaplan-Meier e Hazard Ratio (HR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. A encefalite e a encefalomielite foram mais frequentes nos arbovírus, enquanto a mielite predominou nos distúrbios neurológicos de outras etiologias. A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi distribuída de forma semelhante entre os grupos. A exposição a um dos arbovírus causou um aumento de seis vezes no risco de morte (HR: 6,37; IC: 2,91 - 13,9). Entre os grupos expostos a arbovírus, a infecção DENV / CHIKV aumentou nove vezes o risco de morte (HR: 9,07; IC: 3,67 - 22,4). A curva de sobrevida indica que ter sido exposto a algum arbovírus diminuiu a probabilidade de sobrevida em comparação com aqueles com outras etiologias (Log-Rank: $p < 0,001$). Dos 71 pacientes confirmados com CHIKV, 85,9% tiveram invalidez ou óbito. Lesões hiperintensas na ressonância magnética foram evidenciadas em um paciente com neuro-chikungunya. Alguns fatores de risco para o agravamento da doença foram: idade avançada (65 anos) ($p = 0,010$), diabetes mellitus ($p = 0,033$), diminuição da consciência ($p = 0,013$), aumento da proteína e celularidade do LCR ($p = 0,001$), aumento dos níveis de ureia ($p < 0,001$) e achados de neuroimagem ($p = 0,021$). Do grupo que evoluiu com alta hospitalar (40/71), 75% (30/40) apresentou incapacidade. Nesse cenário, as manifestações neurológicas de DENV, CHIKV e ZIKV têm o potencial de aumentar a mortalidade e diminuir a sobrevida, sendo a infecção concomitante DENV/CHIKV um fator agravante na redução da probabilidade de sobrevida quando comparada às monoinfecções. Em nosso estudo, a gravidade da infecção por CHIKV é notável, com pacientes evoluindo com incapacidade neurológica ou morte.

Palavras-chave: Zika. Chikungunya. Dengue. Manifestações neurológicas. Sobrevida.

ABSTRACT

The Northeast of Brazil has experienced a triple epidemic with the simultaneous circulation of dengue virus (DENV), chikungunya virus (CHIKV) and Zika virus (ZIKV), which may have contributed to the observed increase across this region of atypical forms and deaths. In view of this fact, non-congenital neurological diseases related to arboviruses were compared with other etiologies to assess mortality and survival rates, in addition to describing risk factors associated with death and disability of neuro-chikungunya in patients admitted to referral neurology hospitals in Pernambuco State, Northeast Brazil, from 2015 to 2018. Blood and cerebrospinal fluid samples were collected and tested using molecular and serological assays. The arbovirus-exposed groups were compared with respect to epidemiological, clinical and neurologic characteristics by using the Pearson's chi-square test. For the survival analysis, the Kaplan-Meier and Hazard Ratio (HR) tests were used, with a 95% confidence interval (CI). Encephalitis and encephalomyelitis were more frequent in arboviruses, while myelitis predominated in the neurological disorders of other etiologies. Guillain-Barré Syndrome (GBS) was similarly distributed amongst the groups. Exposure to one of the arboviruses caused a six-fold increase in the risk of death (HR: 6.37; CI: 2.91 - 13.9). Amongst the arbovirus-exposed groups, infection DENV/CHIKV increased nine times the risk of death (HR: 9.07; CI: 3.67 - 22.4). The survival curve indicates that have been exposed to some arbovirus decreased the likelihood of survival compared to those with other etiologies (Log-Rank: $p < 0.001$). Of the 71 patients confirmed with CHIKV, 85.9% had disability or death. Hyperintense lesions in magnetic resonance imaging was evidenced in a patient with neuro-chikungunya. Some risk factors for aggravating the disease were: old age (65 years) ($p = 0.010$), diabetes mellitus ($p = 0.033$), decreased consciousness ($p = 0.013$), increase in protein and cellularity of the CSF ($p = 0.001$), increased urea levels ($p < 0.001$) and neuroimaging findings ($p = 0.021$). Of the group that progressed to hospital discharge (40/71), 75% (30/40) presented with disability. Within this scenario, neurologic manifestations of DENV, CHIKV and ZIKV have the potential to increase mortality and decrease survival, and concomitant infection DENV/CHIKV is an aggravating factor in reducing the likelihood of survival when compared to mono-infections. In our study, the severity of CHIKV infection is notable, with patients progressing with neurological disability or death.

Key-words: Zika. Chikungunya. Dengue. Neurological manifestations. Survival.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1	Características gerais dos arbovírus.....	12
2.2	Aspectos epidemiológicos.....	13
2.2.1	<i>Contextualização.....</i>	<i>13</i>
2.2.2	<i>Cenário das síndromes neurológicas arbovirais em Pernambuco.....</i>	<i>14</i>
2.2.3	<i>Vírus da dengue (DENV).....</i>	<i>16</i>
2.2.4	<i>Vírus da chikungunya (CHIKV).....</i>	<i>18</i>
2.2.5	<i>Vírus da Zika (ZIKV).....</i>	<i>19</i>
2.3	Tríplice epidemia.....	21
2.4	Manifestações clínicas e neurológicas das arboviroses.....	22
2.4.1	<i>Vírus da dengue (DENV).....</i>	<i>23</i>
2.4.1.1	<i>Manifestações clínicas.....</i>	<i>23</i>
2.4.1.2	<i>Manifestações neurológicas.....</i>	<i>24</i>
2.4.2	<i>Vírus da chikungunya (CHIKV).....</i>	<i>27</i>
2.4.2.1	<i>Manifestações clínicas.....</i>	<i>27</i>
2.4.2.2	<i>Manifestações neurológicas.....</i>	<i>28</i>
2.4.3	<i>Vírus da Zika (ZIKV).....</i>	<i>30</i>
2.4.3.1	<i>Manifestações clínicas.....</i>	<i>30</i>
2.4.3.2	<i>Manifestações neurológicas.....</i>	<i>31</i>
2.5	Fatores de risco e mortalidade.....	31
2.5.1	<i>Perfil dos óbitos no Brasil de 2008 a 2019.....</i>	<i>32</i>
2.5.1.1	<i>Óbitos por vírus dengue (DENV).....</i>	<i>32</i>
2.5.1.2	<i>Óbitos por vírus chikungunya (CHIKV).....</i>	<i>33</i>
2.5.1.3	<i>Óbitos por vírus Zika (ZIKV).....</i>	<i>33</i>
2.6	Diagnóstico laboratorial das arboviroses	33
2.6.1	<i>Vírus da dengue (DENV).....</i>	<i>34</i>
2.6.2	<i>Vírus da chikungunya (CHIKV).....</i>	<i>35</i>
2.6.3	<i>Vírus da Zika (ZIKV).....</i>	<i>36</i>
2.7	Aspectos gerais e diagnóstico das síndromes neurológicas.....	37
2.7.1	<i>Síndrome de Guillain-Barré (SGB).....</i>	<i>38</i>

2.7.2	<i>Encefalite</i>	39
2.7.3	<i>Mielite Transversa (MT)</i>	40
2.7.4	<i>Encefalomyelite disseminada aguda (ADEM)</i>	40
2.7.5	<i>Miosite</i>	41
2.7.6	<i>Neurite óptica</i>	42
2.8	Tratamento	42
2.8.1	<i>Quadro viral</i>	42
2.8.2	<i>Quadro neurológico</i>	43
2.8.2.1	Síndrome de Guillain-Barré (SGB).....	43
2.8.2.2	Encefalites e Meningoencefalites.....	44
2.8.2.3	Mielite Transversa (MT).....	45
2.8.2.4	Encefalomyelite Aguda Disseminada (ADEM).....	46
2.8.2.5	Miosite.....	46
2.8.2.6	Neurite óptica.....	46
3	OBJETIVOS	47
3.1	Objetivo geral	47
3.2	Objetivos específicos	47
4	MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1	Desenho de estudo, local e período	48
4.2	Definições das manifestações neurológicas	48
4.3	População do estudo	49
4.4	Crítérios de inclusão	49
4.5	Crítérios de exclusão	49
4.6	Definição das variáveis	50
4.7	Operacionalização da pesquisa	56
4.7.1	<i>Protocolos operacionais e definição dos instrumentos de investigação</i>	56
4.7.2	<i>Métodos de coleta</i>	56
4.7.3	<i>Diagnóstico clínico e laboratorial</i>	57
4.7.3.1	Diagnóstico da arbovirose.....	57
4.7.3.2	Diagnóstico de outras etiologias.....	57
4.7.3.3	Diagnóstico neurológico.....	58
4.7.3.4	Líquor.....	58
4.7.3.5	Hemograma e bioquímica.....	58

4.7.4	<i>Processamento dos dados.....</i>	59
4.7.5	<i>Análise estatística</i>	59
4.7.6	<i>Limitações metodológicas.....</i>	59
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	61
6	RESULTADOS.....	62
6.1	Artigo 1 - Análise de sobrevida em síndromes neurológicas não congênitas decorrentes de infecções por vírus dengue, chikungunya e Zika no Nordeste do Brasil.....	62
6.2	Artigo 2 - Encefalite por chikungunya: relato de um caso fatal no Nordeste do Brasil.....	77
6.3	Artigo 3 - Fatores associados a óbito e incapacidade por neuro-chikungunya na tríplice epidemia de arboviroses no Nordeste do Brasil: estudo de coorte.....	83
7	CONCLUSÃO.....	103
	REFERÊNCIAS.....	104
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DOS PACIENTES COM QUADROS NEUROLÓGICOS.....	119
	APÊNDICE B – SURVIVAL ANALYSIS IN NON-CONGENITAL NEUROLOGICAL DISORDERS RELATED TO DENGUE, CHIKUNGUNYA AND ZIKA VIRUS INFECTIONS IN NORTHEAST BRAZIL.....	124
	APÊNDICE C – CHIKUNGUNYA ENCEPHALITIS: REPORT OF A FATAL CASE IN NORTHEASTERN BRAZIL.....	125
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	126
	ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DA SES/PE.....	127
	ANEXO C - CARTA DE ANUÊNCIA DO HR.....	128
	ANEXO D – CARTA DE ANUÊNCIA DO HCP.....	129
	ANEXO E – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3 A REVISTA THE JOURNAL OF INFECTION IN DEVELOPING COUNTRIES.....	130

1 INTRODUÇÃO

A introdução do vírus da chikungunya (CHIKV) e Zika vírus (ZIKV) em Pernambuco, Nordeste do Brasil, em 2015, permitiu a co-circulação destes novos arbovírus com o vírus da dengue (DENV), que apresenta quatro sorotipos (DENV-1 a DENV-4) e possui endemicidade na região (CORDEIRO *et al.*, 2007; FARES *et al.*, 2015; PESSOA *et al.*, 2016). Neste contexto epidêmico, manifestações atípicas sem uma causa definida, incluindo neurológicas, aumentaram nos serviços de referência em neurologia do estado, com casos confirmados de doenças arbovirais neuro-invasivas causadas por ZIKV em 2015, e depois, pela CHIKV em 2016 (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

A ocorrência de síndromes neurológicas, principalmente a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), após processos infecciosos, é descrita na literatura como mais comumente associada a infecções por *Campylobacter*, vírus influenza, vírus Epstein-Barr, HIV, entre outros microrganismos (KUWABARA; YUKI, 2013; CAO-LORMEAU *et al.*, 2016). Entretanto, a tríplice epidemia de DENV, CHIKV e ZIKV tornou este cenário ainda mais complexo, porque essas doenças começaram a ser também associadas à possibilidade de manifestações neurológicas pós-infecção (BRASIL, 2017; MATOS *et al.*, 2020).

Na Polinésia Francesa e na Índia, há relatos de casos relacionando, principalmente, a SGB ao ZIKV (CAO-LORMEAU *et al.*, 2016), entretanto, CHIKV e DENV associaram-se a encefalite e meningoencefalite com quadros de sequelas e óbitos (KRAMER, 2013; TARAPHDAR *et al.*, 2015). A descrição dos casos de síndromes neurológicas associadas ao CHIKV, na Ilha Reunião, na França, evidenciou a evolução da doença a quadros graves e óbitos, com achados de neurite óptica, mielorradiculites e SGB, as quais relacionaram-se a sequelas drásticas, como: deficiência mental, cegueira e paralisia persistente - inclusive em pessoas jovens e, anteriormente, saudáveis (GÉRARDIN *et al.*, 2016). Além de achados de doenças respiratórias, cardiovasculares e hipertensão aumentarem o risco de gravidade do quadro clínico em pacientes com neuro-chikungunya (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2009).

No Brasil, há relatos que demonstram que infecção recente por DENV, ZIKV e CHIKV, associadas a síndromes neurológicas, não é necessariamente relacionada a uma maior ocorrência de óbito intra-hospitalar (VIEIRA *et al.* 2018). Corroborando com estes dados, o estudo de caso-controle conduzido no estado da Bahia, Nordeste do Brasil, demonstrou uma associação da SGB com a infecção pelo ZIKV, com uma taxa de mortalidade de 6% (STYCZYNSKI *et al.*, 2017). Em Pernambuco, Ferreira e colaboradores (2020), evidenciaram que a infecção por CHIKV foi mais frequentemente associada à doença do sistema nervoso

central (SNC), especialmente mielite, e os pacientes com SGB que tinham infecção dupla de ZIKV/CHIKV requisitaram suporte de terapia intensiva e permanência hospitalar mais longa do que aqueles com monoinfecção. Uma coorte com 41 casos relatou associação de encefalite, SGB e mielite com DENV (FERREIRA *et al.*, 2005), enquanto no relato de 6 casos de pacientes com encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e SGB associada ao ZIKV todos apresentaram disfunção motora, baixa acuidade visual e declínio cognitivo (FERREIRA, 2016). Entretanto, estes estudos não avaliaram a sobrevida destes pacientes. Além disso, destacamos que a inclusão de arbovírus no diagnóstico diferencial de infecções do SNC é considerada cada vez mais importante, especialmente em regiões endêmicas (STEGMANN-PLANCHARD *et al.*, 2020).

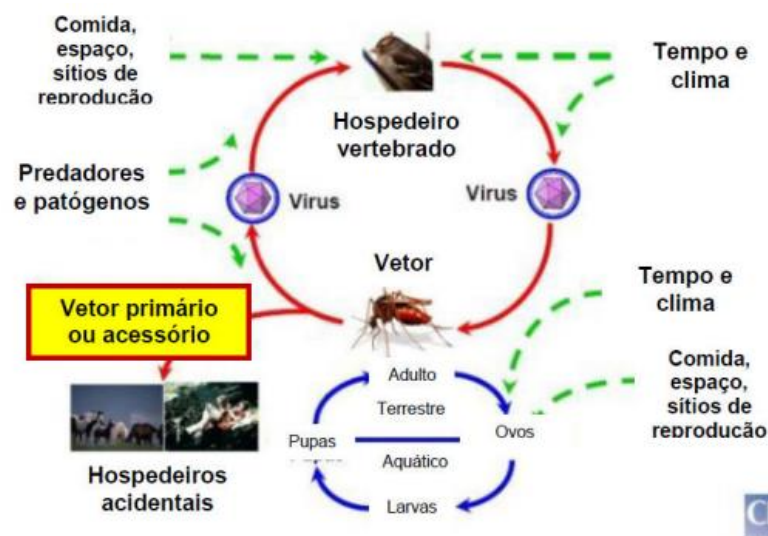
Determinar os fatores de risco e a evolução clínica das formas neurológicas da infecção por DENV, CHIKV e ZIKV é um importante desafio, considerando que o diagnóstico diferencial entre esses três arbovírus apresenta dificuldades e o manejo clínico não tem sido bem estabelecido. Neste estudo, analisamos as características clínicas, epidemiológicas, neurológicas e laboratoriais, avaliando os fatores de risco e a sobrevida de pacientes com síndromes neurológicas não congênitas associadas a DENV, CHIKV e ZIKV, em comparação com os pacientes diagnosticados com outras etiologias, em hospitais de referência em neurologia no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Características gerais dos arbovírus

Arbovirose é uma doença infecciosa aguda, causada por um grupo heterogêneo de vírus que possui características epidemiológicas em comum. O termo “arbovírus” é o acrônimo da expressão de origem inglesa **Ar**thropod-**borne** **ví**rus que significa, vírus transmitido por artrópode (LOVOSEI, 2003). São usualmente hematófagos, e caracterizados não somente pelo agente de transmissão vetorial, mas também por apresentarem ciclo de replicação exógeno ao hospedeiro definitivo, dentro do inseto (Figura 1). Os vetores infectam-se quando sugam sangue de hospedeiros vertebrados em fase virêmica. O vírus multiplica-se nos tecidos dos artrópodes acumulando-se nas glândulas salivares e é transmitido aos hospedeiros acidentais através do repasto sanguíneo dos vetores (VASCONCELOS *et al.*, 2003).

Figura 1 - Ciclo de transmissão dos arbovírus e sua relação com os hospedeiros.

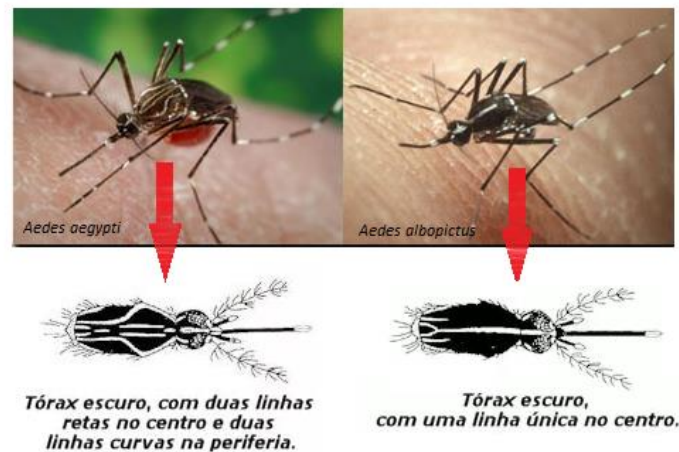


Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (2008).

O Brasil, por ser um país predominantemente tropical, possui condições climáticas favoráveis para essa circulação e manutenção viral. Em 2015, no país, circularam pelo menos nove arbovírus patogênicos, destacando-se dentre eles o DENV e ZIKV (Flaviviridae, gênero *flavivirus*) e o CHIKV (Togaviridae, gênero *alphavirus*), transmitidos pelo *Aedes aegypti*, amplamente distribuído no Brasil (BRASIL, 2016a). Ainda não se conhece profundamente os desdobramentos da associação desses arbovírus em um mesmo paciente, fato possível de ocorrer por estes coabitarem, muitas vezes, a mesma região geográfica e serem transmitidos

pelos mesmos vetores, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (ROTH *et al.*, 2014) (Figura 2). Apesar do mosquito *Aedes albopictus* também possuir potencial de transmissão de DENV, CHIKV e ZIKV, somente o mosquito *Aedes aegypti* foi encontrado naturalmente infectado com os vírus das três doenças no Brasil (ZARA *et al.*, 2016).

Figura 2 – Diferenciação entre o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*.



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (2008), adaptado.

A incidência das arboviroses (DENV, CHIKV e ZIKV) tem se mostrado alta, assim como sua dispersão, cada vez maior, em todo território brasileiro. Recentemente esta cocirculação no Brasil, vem causando doenças exantemáticas leves ou síndromes febris agudas, porém diversos relatos mostram que os quadros podem evoluir com complicações graves, incluindo alterações neurológicas como SGB, encefalites, mielites, dentre outras (CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; PINHEIRO *et al.*, 2016), em alguns casos progredindo com óbito (CERNY *et al.*, 2017).

2.2 Aspectos epidemiológicos

2.2.1 Contextualização

Devido aos surtos do CHIKV e ZIKV, nos anos de 2014, 2015 e 2016, eles passaram a ser de notificação compulsória, assim como o DENV (BRASIL, 2016a). Neste período, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de emergência mundial devido ao ZIKV está associado à microcefalia e a SGB (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016). Em resposta ao aumento das manifestações neurológicas ocorridas no Brasil em 2015, o Ministério

da Saúde (MS) publicou o “Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas de infecção viral prévia”, utilizando o modelo de vigilância sentinela (BRASIL, 2017a).

Esse cenário reflete as transformações sociais ocorridas, caracterizadas pela urbanização acelerada, migração, alterações ambientais e facilidades de comunicações entre continentes, países e regiões, entre outros fatores que contribuíram para o delineamento do perfil epidemiológico das arboviroses a nível mundial (BRAGA; VALLE, 2007).

2.2.2 Cenário das síndromes neurológicas arbovirais em Pernambuco

Em Pernambuco, a confirmação dos casos de síndrome neurológica arboviral, inicialmente relacionada ao ZIKV (2015) e posteriormente ao CHIKV (2016), levou a Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES/PE) a criar a “Vigilância Sentinela da Doença Neuroinvasiva por Arbovírus” em maio de 2016, definindo hospitais públicos como Unidades Sentinelas para a notificação de casos suspeitos de neuroarboviroses no Estado (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2017a). A partir deste momento aumentou a sensibilidade para identificação de novos casos na região.

No período de 2016 a 2017 o estado de Pernambuco notificou 172 casos suspeitos de Doenças Neuroinvasivas (DNI) possivelmente relacionadas às arboviroses (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2018). Dentre estes, sete casos foram confirmados, 64 prováveis, 49 descartados, 49 inconclusivos e três permanecem em investigação (Tabela 1). Neste período, não foram confirmados casos de DNI relacionados ao ZIKV, possivelmente pela característica técnica dos exames disponíveis para a identificação desse vírus e oportunidade do tempo de coleta.

Tabela 1 - Classificação final dos casos notificados de Doença Neuroinvasiva, segundo diagnóstico etiológico das arboviroses, Pernambuco, SE 01/2016 a 52/2017.

Classificação final segundo diagnóstico etiológico*	2016		2017		Total	
	N	%	N	%	N	%
Confirmado chik	7	6,1	0	0,0	7	4,1
Provável chik	26	22,6	4	7,0	30	17,4
Provável den	14	12,2	7	12,3	21	12,2
Provável den/chik	10	8,7	3	5,3	13	7,6
Descartado	26	22,6	23	40,4	49	28,5
Inconclusivo	32	27,8	17	29,8	49	28,5
Em investigação	0	0,0	3	5,3	3	1,7
Total	115	100,0	57	100,0	172	100,0

Fonte: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (2018).

No que se refere ao acometimento por gênero, 52,9% foram mulheres e 47,1% homens. Quanto à faixa etária, identificou-se uma prevalência nas faixas de 60 anos e mais (27,0%) e 0-9 anos (23,8%). Em relação a distribuição geográfica dos casos confirmados/prováveis no Estado, de acordo com o município de residência, o maior número de confirmação foi no município do Recife (17 casos), seguido por Jaboatão dos Guararapes (9 casos) (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2018) (Figura 3).

Figura 3 - Municípios com casos confirmados/prováveis de Doenças Neuroinvasivas relacionadas à arboviroses, em Pernambuco, SE 01/2016 a 52/2017.



Fonte: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (2018).

A distribuição dos casos notificados de DNI segundo hipótese diagnóstica, demonstrou que a SGB se mantém como a mais frequente dentre as demais manifestações neurológicas, sendo seguida pela mielite e encefalite (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2018) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos casos de Doenças Neuroinvasivas, segundo hipótese diagnóstica no momento da notificação. Pernambuco, SE 01/2016 a 52/2017.

Doença Neuroinvasiva	2016		2017		Total	
	N	%	N	%	N	%
Total	115	100	57	100	172	100
Síndrome de Guillain-Barré (SGB)	38	33,0	19	33,3	57	33,1
Mielite	20	17,4	3	5,3	23	13,4
Encefalite	17	14,8	7	12,3	24	14,0
Meningoencefalite	16	13,9	9	15,8	25	14,5
Outros	24	20,9	16	28,1	40	23,3
Vazio	0	0,0	3	5,3	3	1,7

Fonte: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (2018).

Entre os casos de DNI associadas às arboviroses (confirmados/prováveis), a alteração motora e da deambulação foram as manifestações neurológicas mais frequentemente

observadas no período de 2016 a 2017 (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2018).

2.2.3 Vírus da dengue (DENV)

O DENV é estimado como a infecção arboviral mais comum no mundo, com transmissão ocorrendo em pelo menos 128 países e com quase 4 bilhões de pessoas em risco, causando mais de 90 milhões de casos e aproximadamente 40.000 mortes por ano (BHATT *et al.*, 2013; STANAWAY *et al.*, 2016). Os quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) são capazes de causar casos graves e óbitos e a circulação de mais de um sorotipo em determinada região aumenta o risco de formas graves da doença (HALSTEAD, 2007).

No período de 2003 a maio de 2019, foram notificados 11.137.664 casos prováveis de DENV no Brasil, observando-se a distribuição dos casos prováveis no período, destacam-se cinco anos epidêmicos, sendo o primeiro em 2008, com a circulação do DENV-2 (BRASIL, 2019). Posteriormente, o Brasil enfrentou epidemias nos anos de 2010, 2013, 2015 e 2016, marcadas pela reintrodução de novos sorotipos (anos 2010 e 2013), bem como a introdução de CHIKV (2014) e ZIKV (2015), cocirculando nos anos epidêmicos de 2015 e 2016 (BRASIL, 2019) (Figura 4).

No Brasil, de 2008 a 2019, o DENV isoladamente concentrou 91,0% dos casos (10,6 milhões de casos) e 91,2% dos óbitos (6.429 óbitos), demonstrando a importante carga dessa arbovirose frente as demais (BRASIL, 2020).

Figura 4 - Distribuição dos casos prováveis de dengue e óbitos por ano, Brasil, 2003-2019*



*Para o ano de 2019, os dados são referentes à Semana Epidemiológica (SE) 19 (13/05/2019), sujeitos a alteração.

Fonte: Brasil (2019).

No Brasil, a primeira epidemia da infecção por DENV aconteceu na década de 1980, em Boa Vista/Roraima, causada pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4. Posteriormente, em 1986, ocorreram epidemias no estado do Rio de Janeiro e em algumas capitais da região Nordeste. A partir de então, o DENV é caracterizado por transmissão endêmica e epidêmica, determinada principalmente, pela circulação simultânea dos quatro sorotipos virais: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

Em relação a Pernambuco, é possível traçar uma linha do tempo dos principais eventos associados ao DENV no Estado, desde 1987 (Quadro 1).

Quadro 1 – Linha do tempo do vírus dengue no estado de Pernambuco, Brasil.

Período	Acontecimento
1986	Criação do Programa de Vigilância Epidemiológica do DENV.
1987	Primeiro surto do DENV em Pernambuco: isolamento DENV-1.
1988 – 1994	Período de silêncio epidemiológico.
1995	Segunda epidemia de DENV: introdução do DENV-2.
1997	Aumento de casos de encefalite e meningoencefalite associados ao DENV.
2002	Terceira epidemia de DENV: introdução do DENV-3.
2012	Introdução do DENV-4. Circulação dos 4 sorotipos.
2015	Ano epidêmico para DENV.
2016	Notificação de casos de Síndrome de Guillain-Barré, encefalite e mielite por DENV.
2016	Primeiro óbito confirmado por consequências neurológicas do DENV.

Fonte: Autora (2020).

Foram notificados para DENV, em Pernambuco, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2016, 146.089 casos do DENV, sendo 51.776 confirmados. O dado representa um aumento de 639,43% em relação ao mesmo período de 2014 a 2015, quando o estado notificou 19.757 casos suspeitos (7.114 confirmados) (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2016).

Em relação aos óbitos, de janeiro de 2015 a janeiro de 2016, foram notificados 111 óbitos suspeitos (31 confirmados). Entre janeiro de 2014 e 2015, houve a notificação de 66 óbitos suspeitos, sendo 46 confirmados (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2016). Já em 2016, foram confirmados 35 óbitos por critério laboratorial (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2017b).

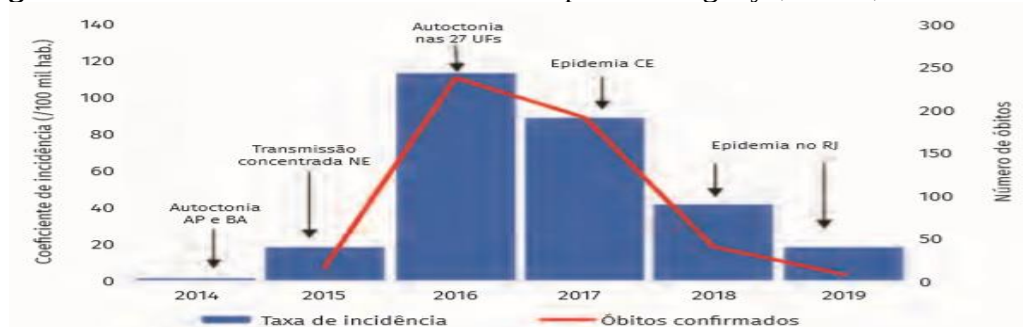
2.2.4 Vírus da chikungunya (CHIKV)

O CHIKV foi primeiramente isolado em 1952/1953, durante uma epidemia no Leste da África (Tanzânia e Moçambique) (KUCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012). Essa arbovirose não recebeu muita atenção até o ano de 2005, quando epidemias atingiram algumas ilhas do Oceano Índico, como a ilha francesa da Reunião, onde houve registro de mais de 240 mil casos e 203 óbitos (BURT *et al.*, 2012).

No final de 2013, o primeiro caso de transmissão autóctone de CHIKV foi registrado nas Américas, na região do Caribe. Em 2014, ano seguinte à introdução do vírus nas Américas, 35 países, incluindo o Brasil, confirmaram autoctonia. Os primeiros estados a confirmar autoctonia foram: Bahia, Amapá, Roraima, Mato grosso do Sul e Distrito Federal (LIMA-CAMARA, 2016).

No Brasil, em 2015, foram notificados 38.332 casos prováveis de CHIKV (taxa de incidência de 18,7 casos/100 mil hab.). No final de 2016, houve confirmação de casos autóctones em todos os estados da federação. Entre 2014 e 2019, foram notificados 589.076 casos prováveis e 495 óbitos confirmados por laboratório, sendo 2016 e 2017 os anos com maiores coeficientes de incidência, 114,0 e 89,4 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (Figura 5). A maior concentração de casos e óbitos ocorreu na região Nordeste (BRASIL, 2019).

Figura 5 - Coeficiente de incidência e óbitos por chikungunya, Brasil, 2015 a 2019.



Fonte: Brasil (2019).

Em relação a Pernambuco, é possível traçar uma linha do tempo dos principais eventos associados ao CHIKV no Estado, desde 2014 (Quadro 2).

Quadro 2 – Linha do tempo do vírus chikungunya no estado de Pernambuco, Brasil.

Período	Acontecimento
Outubro/2014	Primeiro caso de CHIKV no Estado, no município de Igaraci (importado da Bahia).
Agosto-setembro/2015	Primeiro caso autóctone no Estado.
Dezembro/2015	Detectadas formas atípicas graves de CHIKV em recém-nascidos.
Janeiro/2016	Confirmado primeiro caso de miosite associada ao CHIKV.
Março/2016	Confirmada primeira morte por CHIKV.
Abril-dezembro/2016	Aumento dos óbitos relacionados as formas atípicas graves do CHIKV.

Fonte: Autora (2020).

Foram notificados para CHIKV em Pernambuco, de janeiro de 2015 a janeiro de 2016, 2.605 casos suspeitos de CHIKV, sendo 450 confirmados (220 deles na Região metropolitana do Recife). Destes, 150 deram positivo também para DENV (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2016).

Em 2014, foram notificados 23 casos de CHIKV, com 19 descartados e quatro confirmações. Em todos os quatro casos confirmados, a infecção ocorreu fora de Pernambuco (um em Brejo Santo/Ceará, um em Feira de Santana/Bahia, além de dois casos oriundos da Colômbia) (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2016).

Em relação aos óbitos, em 2016, foram confirmados laboratorialmente 216 mortes por CHIKV no Brasil, sendo 55 só em Pernambuco, o que representa o maior número de óbitos por CHIKV em toda região Nordeste (BRASIL, 2018).

2.2.5 Vírus da Zika (ZIKV)

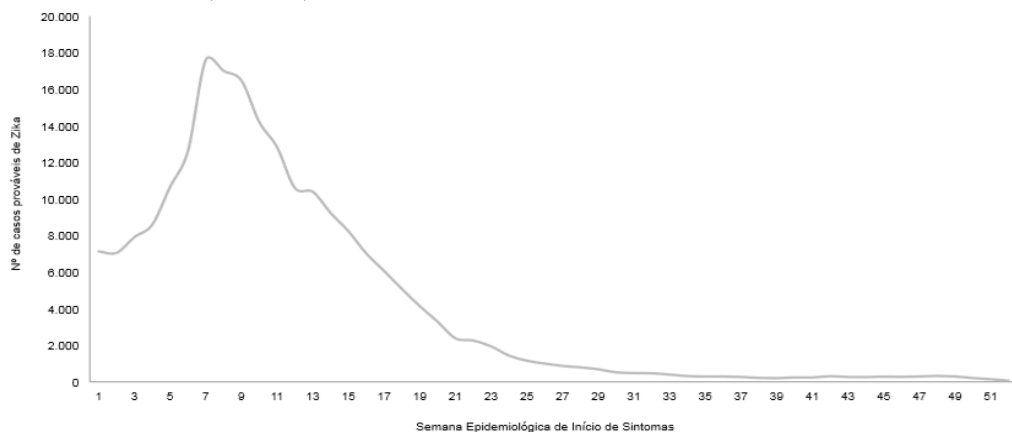
Também pertencente à família Flaviviridae e ao gênero *Flavivirus*, o ZIKV foi isolado pela primeira vez em macaco rhesus, em 1947, na Floresta Zika, em Uganda (HAYES, 2009). O isolamento do ZIKV em humanos foi confirmado na Nigéria, mas algumas evidências

sorológicas de infecção humana por esse arbovírus também foram reportadas em outros países africanos, como Egito, Tanzânia, Gabão e Serra Leoa, bem como em países asiáticos, como Índia, Malásia, Tailândia e Indonésia (HAYES, 2009).

Em 2007, uma epidemia de ZIKV atingiu a ilha Yap, Micronésia, no Oceano Pacífico, enquanto que a Polinésia Francesa, também na Oceania, registrou uma grande epidemia da doença em outubro de 2013. Dessa forma, a circulação e a transmissão do ZIKV fora dos continentes africano e asiático estavam confirmadas (HAYES, 2009). As doenças exantematosas agudas foram relatadas desde o final de 2014 no Brasil, mas os casos humanos autóctones de ZIKV foram identificados pela primeira vez no início de 2015 na Bahia e Rio Grande do Norte (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; CARDOSO *et al.*, 2015; ZANLUCA *et al.*, 2015).

No Brasil, em 2016, até a SE 52, foram registrados 215.319 casos prováveis (Figura 6) de febre pelo ZIKV no país (taxa de incidência de 105,3 casos/100 mil hab.), distribuídos em 2.306 municípios, tendo sido confirmados 130.701 (60,7%) casos. Neste mesmo ano foram confirmados laboratorialmente 8 óbitos por ZIKV – no Rio de Janeiro (4), no Espírito Santo (2), no Maranhão (1) e na Paraíba (1), ocorridos entre os meses de janeiro e agosto (BRASIL, 2017b).

Figura 6 - Casos prováveis de febre pelo vírus Zika, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2016.



Fonte: BRASIL (2017b).

Em relação a Pernambuco, é possível traçar uma linha do tempo dos principais eventos associados a ZIKV no Estado, desde 2015 (Quadro 3).

Quadro 3 – Linha do tempo do vírus Zika no estado de Pernambuco, Brasil.

Período	Acontecimento
Fevereiro-março 2015	Surto de uma doença exantemática, sem hipótese diagnóstica estabelecida, confirmado em julho como ZIKV.
Julho 2015	Aumento do número de casos de Síndrome de Guillain-Barré, relacionado a introdução de ZIKV.
Outubro 2015	Detectado aumento da prevalência no nascimento de microcefalia.

Fonte: Autora (2020).

Em relação a Pernambuco, apresentamos 1.386 casos notificados em 2015, em 65 municípios (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2016). Já em 2016, foram 11.392 casos notificados em 151 municípios (81.5%) e no Distrito de Fernando de Noronha (COSTA *et al.* 2017)

2.3 Tríplice epidemia

Com à cocirculação de DENV, CHIKV e ZIKV aumenta-se a preocupação sobre a ocorrência de coinfeção, devido as problemáticas no manejo clínico em razão de similaridades entre os vírus, além da gravidade em grupos de risco, como idosos, grávidas e crianças pequenas, e de limitada retaguarda laboratorial para testagem (FERREIRA *et al.*, 2020).

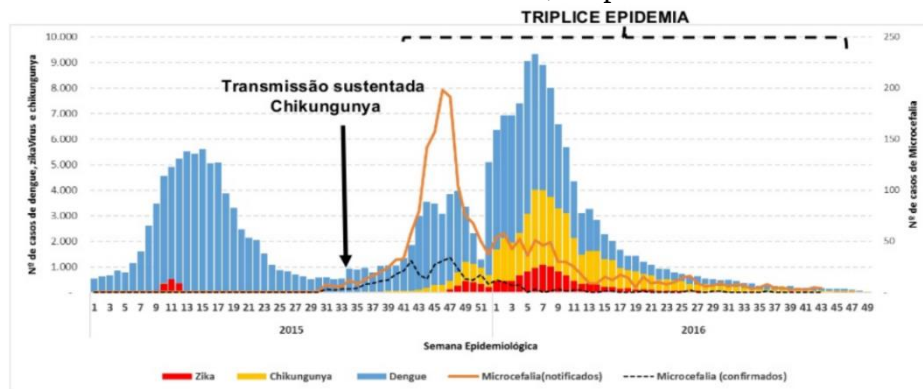
O impacto da cocirculação desses vírus ainda é pouco conhecido. Como no caso de reinfeção pelos diferentes sorotipos do DENV, a interação de arboviroses (DENV sorotipos 1-4, CHIKV e ZIKV) poderia teoricamente resultar em viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas que, por sua vez, agiriam como gatilho para doenças autoimunes, como a SGB (DUFFY *et al.*, 2009; IOOS *et al.*, 2014; ROTH *et al.*, 2014).

Alguns relatos de casos, principalmente na América Latina, já mostram essa situação, a maioria manifestando-se como síndromes febris agudas ou doenças exantemáticas agudas (CHERABUDDI *et al.*, 2016; VILLAMIL-GÓMEZ *et al.*, 2016). Em uma série de 16 casos de pacientes com manifestações neurológicas, foi observado uma proporção de 75% de detecção de 2 ou 3 dos arbovírus (CHIKV, DENV ou ZIKV). Nesta série, havia doenças como encefalites, mielites, SGB, meningites e vasculites encefálicas (ACEVEDO *et al.*, 2017).

A tríplice epidemia iniciada em Pernambuco no período de 2015-2016 (Figura 7) demonstra que a circulação simultânea de DENV, CHIKV e ZIKV apresentou o pico de casos confirmados na semana epidemiológica 5 de 2016, após a transmissão sustentada de CHIKV

no Estado. Esse cenário compromete a eficiência do diagnóstico clínico e laboratorial devido à sobreposição dos sinais clínicos e dificuldade no diagnóstico diferencial, representando um grave problema de saúde pública (BRASIL *et al.*, 2016b).

Figura 7 - Distribuição de casos dos vírus dengue, chikungunya e Zika pela data de início dos sintomas em Pernambuco, no período de 2015 – 2016.



Fonte: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (2016).

2.4 Manifestações clínicas e neurológicas das arboviroses

As manifestações clínicas das arboviroses são a expressão da interação entre fatores virais e características intrínsecas e extrínsecas do hospedeiro, o homem (LABADIE *et al.*, 2010). A virulência do vírus associada a comorbidades, idade e características genéticas do paciente moldam o agravamento do quadro clínico e a possibilidade de evolução às manifestações neurológicas (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015).

Há dificuldades para o reconhecimento e manejo clínico do paciente e realizar o diagnóstico diferencial das arboviroses, devido à semelhança na sintomatologia do DENV, CHIKV e ZIKV (BRASIL, 2016b) (Tabela 3 e 4).

Tabela 3 - Diagnóstico diferencial: dengue x Zika.

Manifestação clínica/laboratorial	Dengue	Zika
Intensidade da febre	++	+/ausente
Exantema	+(D5-D7)	++++ (D2-D3)
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+
Dor retroorbital	+++	++
Conjuntivites	-/+	+++
Sangramentos	++	-
Choque	-/+	-
Leucopenia/trombocitopenia	+++	-

Fonte: Brasil (2016b).

Nota: +++ = 70-100% dos pacientes; ++ = 40-69%; + = 10-39%; +/- = 0%.

Tabela 4 - Diagnostico diferencial: dengue x chikungunya.

Manifestação clínica/laboratorial	Dengue	Chikungunya
Intensidade da febre	++	+++
Exantema	+ (D5-D7)	++ (D1-D4)
Mialgia	++	+
Artralgia	+/-	+++
Dor retroritoral	+++	+
Sangramentos	++	-/+
Choque	-/+	-
Plaquetopenia	+++	+
Leucopenia	+++	++
Linfopenia	++	+++
Neutropenia	+++	+
Evolução após fase aguda	Fadiga	Artralgia crônica

Fonte: Brasil (2016b).

Nota: +++ = 70-100% dos pacientes; ++ = 40-69%; + = 10-39%; +/- = 0%

2.4.1 Vírus da dengue (DENV)

2.4.1.1 Manifestações clínicas

A infecção pelo DENV tem um amplo espectro clínico que inclui manifestações clínicas graves e não graves (BRASIL, 2016b). Os sintomas da doença iniciam-se geralmente três a sete dias após a picada do mosquito, mas o período de incubação poderá ser de três a 14 dias. Após o período de incubação, a doença começa abruptamente e é seguida por três fases - febril, crítica e recuperação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009) (Figura 8).

Figura 8 - Fases clínicas da evolução da doença por vírus da dengue.

Fonte: World Health Organization (2009), com adaptações.

A fase febril é caracterizada pela febre que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, mialgias, artralgias e dor retroorbitária (BRASIL, 2016b). A evolução da doença leva a fase crítica que pode estar

presente em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves e, por esta razão, medidas diferenciadas de manejo clínico devem ser adotadas imediatamente (BRASIL, 2016b).

Esta fase, tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme, que incluem: dor abdominal intensa, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos, hipotensão postural, hepatomegalia, sangramento de mucosa, letargia e/ou irritabilidade e aumento progressivo do hematócrito (BRASIL, 2016b).

A maioria dos sinais de alarme é resultante do aumento da permeabilidade vascular, a qual marca o início do deterioramento clínico do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento de plasma. Não havendo melhora clínica, o paciente pode evoluir para o quadro de dengue grave que pode manifestar-se com: extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica no coração, pulmões, rins, fígado e SNC (BRASIL, 2016b). Caso haja resposta clínica positiva, o paciente evolui para a fase de recuperação onde há reabsorção gradual do conteúdo extravasado com progressiva melhora clínica (BRASIL, 2016b).

O DENV na criança pode ser assintomático ou apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral, ou com sinais e sintomas inespecíficos: adinamia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nesses casos os critérios epidemiológicos ajudam o diagnóstico clínico. O agravamento, em geral, é mais súbito do que ocorre no adulto, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados. (BRASIL, 2016b).

2.4.1.2 Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas foram relatadas pela primeira vez em 1976 como sintomas atípicos de infecção por DENV (SANGUANSERMSRI; PONEPRASERT; PHORNPHUTKUL, 1976), apresentando, nos últimos anos, taxas de incidência variando de 0,5 a 20% (MURTHY, 2010; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; SAINI *et al.*, 2017). Há relatos na literatura de fatores de risco independentes para complicações neurológicas, como: temperatura corporal elevada, hematócrito elevado, trombocitopenia, erupção cutânea e disfunção hepática (SAHU *et al.*, 2014).

O neurotropismo do DENV no hospedeiro humano era considerado uma característica oportunista (RAMOS *et al.*, 1998). Após o isolamento de antígenos virais no líquido cefalorraquidiano (LCR), constatou-se que o DENV pode cruzar a barreira hematoencefálica e invadir o cérebro. Sendo assim, o quadro neurológico associado ao DENV pode surgir durante

a infecção ativa ou como manifestação pós-infecciosa, em consequência de reações imunológicas (FERREIRA, *et al.*, 2005; SALAZAR *et al.*, 2007).

Dentre os sorotipos, DENV-2 e DENV-3 são os mais relacionados a complicações neurológicas (LUM *et al.*, 1996; MIAGOSTOVICH *et al.*, 2006; SOARES *et al.*, 2010). Há estudo relatando a presença destes sorotipos causando SGB e ADEM (CAO-LORMEAU *et al.*, 2016; DIALLO *et al.*, 2020).

Até 2012, as complicações neurológicas da infecção por DENV eram classificadas com base na patogênese, divididas em: (1) distúrbio metabólico, por exemplo, encefalopatia; (2) invasão viral, incluindo encefalite, meningite, miosite e mielite; (3) reações autoimunes, incluindo ADEM, neuromielite óptica, neurite óptica, mielite, encefalopatia e SGB (MURTHY, 2010; PUCCIONI-SOHLER; ORSINI; SOARES, 2012).

Posteriormente, estudos relataram envolvimento neurológico do SNC e olhos, síndromes associadas ao sistema nervoso periférico (SNP) e síndromes imunomediadas na fase de convalescença ou pós-dengue (SOLBRIG; PERNG, 2015; MAURYA *et al.*, 2016). Desta forma, as complicações neurológicas da infecção pelo DENV podem acometer o SNC e o SNP.

O envolvimento do SNC reflete os casos mais graves e com pior recuperação (MISRA *et al.*, 2015). A encefalite e a encefalopatia são as apresentações neurológicas mais comuns deste acometimento (PANCHAROEN; THISYAKORN, 2001; GUPTA *et al.*, 2013). Na encefalite, há repentina redução do nível de consciência, desorientação, sonolência, convulsões, tonturas, déficit neurológico focal, como perda da força de um dos lados do corpo. Um pródromo gastrointestinal ou respiratório pode preceder esses sintomas (ARAÚJO *et al.*, 2012)

Já a encefalopatia apresenta rebaixamento do nível de consciência provocado por vários fatores como falência hepática ou renal, anóxia, edema cerebral, acidose metabólica, hiponatremia grave, choque prolongado, coagulação intravascular disseminada ou hemorragia cerebral, além de sensibilidade reduzida, prejuízo cognitivo, convulsões e transtornos de personalidade e comportamento (MISRA *et al.*, 2006; BALDAÇARA *et al.*, 2013).

A meningite associada à infecção por DENV é raramente encontrada (SOARES *et al.*, 2006), há apenas três artigos (SOARES *et al.*, 2010; 2011; MAMDOUH *et al.*, 2013) que relatam que os pacientes apresentaram quadro de febre, cefaleia e rigidez na nuca, evoluindo com recuperação completa após vários meses sem qualquer déficit neurológico residual.

Já para mielite transversa (MT) não há mais do que 12 relatos de casos disponíveis (RENGANATHAN; KEONG; TIN, 1996; LEO *et al.*, 2002; KUNISHIGE *et al.*, 2004; SEET; LIM; WILDER-SMITH, 2006; CHANTHAMAT; SATHIRAPANYA, 2010; VERMA *et al.*, 2011; LARIK *et al.*, 2012; WEERATUNGA *et al.*, 2014; FONG *et al.*, 2016; MO *et al.*,

2016; MOTA *et al.*, 2017). No entanto, o espectro da MT pode ser amplo e requer atenção para os casos atípicos. Visto que há relato na literatura de paciente confirmado com MT aguda e DENV com dificuldade para urinar e andar após a alta hospitalar (MOTA *et al.*, 2017).

Finalizando o acometimento do SNC, temos a ADEM que é caracterizada por uma doença desmielinizante inflamatória aguda que inicia em média de 5 a 6 dias após os sinais iniciais do DENV (PUCCIONI-SOHLER; ROSADAS; CABRAL-CASTRO, 2013). Estudos com confirmação por imagem de associação de ADEM com DENV são poucos (DOMINGUES; KUSTER, 2014; MUDIN, 2015; VISWANATHAN *et al.*, 2016).

As manifestações do SNP representam 5% dos sintomas neurológicos do DENV. Geralmente ocorrendo mais tardiamente do que as manifestações do SNC (OEHLER; HÉNAFF; GHAWCHE, 2012). As síndromes periféricas incluem: SGB, quadriparesia hipocalêmica ou plegia, mononeurite múltipla, braquialplexite, paralisia diafragmática e miosite (JHA; ANSARI, 2010; SHARMA *et al.*, 2011; RATNAYAKE; SHIVANTHAN; WIJESIRIWARDENA, 2012; JAIN *et al.*, 2014).

A SGB é caracterizada por uma paralisia de rápido aumento, refletindo uma polineuropatia desmielinizante inflamatória ou axonal (SOARES *et al.*, 2008). Na literatura, há cerca de 20 relatos de casos de SGB associados à infecção por DENV (PAUL; DUPONT; PIALOUX, 1990; ESACK; TEELUCKSINGH; SINGH, 1999; SANTOS *et al.*, 2004; KUMAR; SUBHASHINI, 2005; SOARES *et al.*, 2008; OEHLER; HÉNAFF; GHAWCHE, 2012; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; DUPONT-ROUZEYROL *et al.*, 2014; SIMON *et al.*, 2016). A maioria dos casos são de pacientes pediátricos e apenas alguns adultos estavam incluídos (CHEW *et al.*, 1998; GUPTA *et al.*, 2009; QURESHI *et al.*, 2012).

Em relação aos sinais neurológicos, eles são desenvolvidos de 1 a 19 dias após o início da infecção por DENV, e há relato de tempo médio decorrido da febre aos sinais neurológicos de 2 dias, variando entre 1 a 3 dias (SIMON *et al.*, 2016). Vale ressaltar, que a infecção assintomática por DENV também pode desencadear a SGB (UMAPATHI *et al.*, 2016).

Outra síndrome associada ao SNP é a miosite, que possui espectro clínico amplo, variando de fraqueza assimétrica leve das extremidades inferiores a fraqueza severa súbita e progressiva dos membros e tronco, podendo evoluir a insuficiência pulmonar (PALIWAL *et al.*, 2011). No entanto, a fraqueza muscular é claramente incomum na infecção por DENV (SANGLE *et al.*, 2010). Desta forma, é um indicativo de atenção aqueles pacientes que apresentam comprometimento pulmonar precoce, níveis elevados de creatina fosfoquinase (CPK) e mialgia grave (PALIWAL *et al.*, 2011).

Em pacientes pediátricos cursa como doença relativamente benigna e autolimitada (AHMAD; LATIFF; RAZAK, 2007; PIMENTEL *et al.*, 2011). Sangle e colaboradores (2010) relataram uma menina de 16 anos com síndrome do choque da dengue apresentando miosite e miocardite. Já em adultos, costuma ser mais grave, levando até mesmo a rabdomiólise grave (FINSTERER; KONGCHAN, 2006; SIRIYAKORN; INSIRIPONG, 2015).

Têm sido descritas algumas manifestações oculares por DENV, entre elas as mais comuns são: neurite óptica (PREECHAWAT; POONYATHALANG, 2005), maculopatia exsudativa e efusão coroidal (CRUZ-VILLEGAS; BERROCAL; DAVIS, 2003) e manchas de Roth (SHUBHAKARAN, 2005). Vasculite, descolamento de retina exsudativo e uveíte anterior são raras (CHAN *et al.*, 2006).

Estudos recentes de diferentes áreas do mundo relataram pacientes com neurite associada ao DENV, com quadros como: neurite braquial, paralisia do nervo torácico longo, paralisia do nervo frênico, paralisia do nervo abducente e paralisia facial periférica (CHAPPUIS *et al.*, 2004; CHIEN; ONG; LOW, 2008; RATNAYAKE; SHIVANTHAN; WIJESIRIWARDENA, 2012; MISHRA *et al.*, 2013; PETER *et al.*, 2013). Aragão e colaboradores (2010) descreveram dois casos de neurite óptica que apresentavam baixa de acuidade visual, papilite e alterações de campo visual pós infecção viral por DENV.

Em relação a Pernambuco, uma casuística de 41 casos de manifestações neurológicas por DENV identificou: acometimento encefálico, de nervos periféricos e medular. Um achado foi em relação a presença de pacientes com acidente vascular cerebral hemorrágico e ADEM, além da acentuação de espasmo hemifacial, os quais não constavam na literatura disponível como decorrente da infecção prévia por DENV (FERREIRA *et al.* 2005).

2.4.2 Vírus da chikungunya (CHIKV)

2.4.2.1 Manifestações clínicas

O espectro clínico do CHIKV é amplo, com um período de incubação viral de dois a seis dias, e os sintomas aparecendo de quatro a sete dias após a infecção (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016). A capacidade de reprodução do vírus em diferentes tecidos corporais, desde o tegumento até o SNC, passando pelo músculo cardíaco, articulações, fígado, entre outros, resulta em grande variabilidade de manifestações clínicas (SIMON; SAVINI; PAROLA, 2008).

A doença possui uma evolução trifásica: fase aguda, subaguda e crônica (BRASIL, 2017c). A fase aguda pode durar até 10 dias e é caracterizada por um início súbito de febre alta (39° a 40° C) acompanhado pelos seguintes sintomas: 1) poliartralgia intensa, afetando principalmente as articulações distais de forma simétrica, como os joelhos, tornozelos, mãos e pulsos; 2) edema normalmente associado à tenossinovite ou dor ligamentar; 3) exantema (macular ou maculopapular); 4) prurido generalizado ou na região palmo-plantar, que pode ocorrer em 25% dos pacientes; 5) cefaléia; 6) fadiga e 7) mialgia leve ou moderada (CAGLIOTI *et al.*, 2013; BRASIL, 2017c).

A fase subaguda se inicia a partir do décimo dia de doença, podendo ter até 3 meses de duração. Esta fase é caracterizada na maioria dos casos pelo desaparecimento da febre e persistência da poliartralgia, que é geralmente acompanhada de edema de intensidade variável e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos (BRASIL, 2017c).

Após a fase aguda, a persistência dos sintomas por um período maior que 3 meses caracteriza a fase crônica da doença. Essa fase pode durar mais de 1 ano e o paciente pode apresentar persistência da poliartralgia simétrica com ou sem edema, limitação de movimento e deformidade, fadiga, cefaléia, prurido, exantema, bursite, tenossinovite, parestesia, dor neuropática, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão (BRASIL, 2017c).

2.4.2.2 Manifestações neurológicas

Ao lado do quadro clínico típico da infecção por CHIKV, tem sido frequente o relato de manifestações clínicas consideradas atípicas no curso de surtos e epidemias, que incluem alterações neurológicas, cardíacas, renais e oculares, com maior incidência em indivíduos acima de 65 anos e com doenças preexistentes, que podem resultar em complicações e óbitos (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015).

Em áreas com circulação do CHIKV, podem ocorrer casos com manifestações atípicas que não apresentam febre e dor articular. Essas manifestações podem ser ocasionadas por efeitos diretos do vírus, pela resposta imunológica ou pela toxicidade a medicamentos (BRASIL, 2017c).

Apesar da necessidade de maiores pesquisas comprovando o neurotropismo, neuroinvasividade e neurovirulência (ARPINO; CURATOLO; REZZA, 2009), evidências confirmam os danos ao SNC (LEWTHWAITE *et al.*, 2009), bem como comprometimento do SNP, evidenciando a ocorrência de SGB em até dois terços dos pacientes infectados por CHIKV

(LEBRUN *et al.*, 2009). O espectro clínico das complicações neurológicas mostra-se similar em adultos e crianças e compreendem a mieloneuropatia, encefalites, meningoencefalites, SGB, paresias, paralisia flácida, convulsão e as neuropatias (RAJAPAKSE S.; RODRIGO; RAJAPAKSE, A., 2010).

A neuropatia óptica é uma das causas mais importantes de perda de visão aguda em pacientes com CHIKV. Pode ocorrer simultaneamente com a infecção sistêmica, sugerindo um mecanismo viral direto (KAHLOUN *et al.*, 2015) ou mais tardiamente, no curso da doença, sugerindo uma reação imunomediada (LALITHA *et al.*, 2007; KAHLOUN *et al.*, 2015).

Há na literatura descrição de casos atípicos de pacientes apresentando encefalites, meningoencefalites, convulsões e SGB que necessitaram de internação sob risco de desfecho desfavorável (MEHTA *et al.*, 2018). Para algumas complicações não haviam comorbidades prévias, reforçando a gravidade da doença independente de doenças associadas (ECONOMOPOULO *et al.*, 2009). A encefalite por CHIKV é mais comum em crianças com menos de um ano, com uma taxa de caso-fatalidade de 16,6% (GÉRARDIN *et al.*, 2016).

Em relação as incapacidades decorrentes da infecção por CHIKV, há relatos na literatura de encefalite, neurite óptica, mielorradiculites e SGB causando sequelas drásticas, como deficiência mental, cegueira e paralisia persistente - inclusive em pessoas jovens e, anteriormente, saudáveis (WIELANEK *et al.*, 2007; GÉRARDIN *et al.*, 2016). Em muitos casos, os sinais neurológicos começam após um intervalo sem sintomas de 1–3 semanas, apontando para um processo autoimune (WIELANEK *et al.*, 2007; GAURI *et al.*, 2012).

Panato e colaboradores (2019) avaliaram 130 pacientes na fase crônica da infecção por CHIKV, e a maioria dos pacientes não apresentava incapacidade funcional; no entanto, aqueles com déficit funcional manifestaram a presença de sinais e sintomas característicos do CHIKV, como febre, dores musculares e articulares, cólicas, cefaleia, vômitos e oftalmopatias.

Em um estudo prospectivo realizado em Saint-Pierre na Ilha da Reunião, França, 180 pacientes com diagnóstico de CHIKV foram acompanhados por 3 anos e mais de 60,0% dos pacientes apresentavam dores articulares altamente incapacitantes que afetavam suas atividades de vida diária. Na presente investigação, a prevalência de incapacidade funcional foi de 38,0%, mas provavelmente subestimada por se tratar de um estudo transversal envolvendo pacientes em diferentes momentos da evolução crônica da doença (SCHILTE *et al.*, 2013).

Em Pernambuco, um estudo demonstrou que a infecção por CHIKV foi mais frequentemente associada à doença do SNC, especialmente mielite. A monoinfecção por CHIKV apresentou mais frequentemente: cefaléia, confusão, fraqueza dos membros,

paraparesia, quadriparesia, hiperreflexia, ou déficit sensorial e alteração da consciência (FERREIRA *et al.*, 2020).

2.4.3 Vírus da Zika (ZIKV)

2.4.3.1 Manifestações clínicas

Cerca de 80% das pessoas infectadas pelo ZIKV não desenvolvem manifestações clínicas. Os sintomas, quando presentes, aparecem alguns dias após a picada do mosquito, e duram de três a 12 dias, são eles: exantema maculopapular pruriginoso, cefaléia, febre baixa, hiperemia conjuntival não purulenta e dores leves nas articulações. Outros sintomas menos frequentes são relatados: inchaço no corpo, dor de garganta, tosse e vômito (BRASIL, 2015).

A apresentação clínica da infecção por ZIKV é inespecífica e por essa razão, pode ser confundida com outras doenças febris, principalmente infecções por DENV e CHIKV. No geral, a evolução da doença é benigna e os sintomas desaparecem espontaneamente após 3 a 7 dias, podendo a dor nas articulações persistir por aproximadamente um mês. Formas graves e atípicas são consideradas raras (BRASIL, 2015).

O surgimento de exantema maculopapular pruriginoso ocorre em média no segundo dia de infecção, acometendo a face, o tronco, os membros, as palmas das mãos e as plantas dos pés, que pode persistir por dois a 14 dias (duração média de seis dias) (JUNIOR *et al.*, 2015). Habitualmente a febre é baixa, mas em alguns casos relatados no Brasil foi elevada, chegando a 39° C (ZANLUCA *et al.*, 2015). São relatadas mialgia, dores articulares e dor lombar discreta, mas diferentemente dos casos por CHIKV as dores são menos intensas e acometem mais as mãos, joelhos e tornozelos, com duração média de três a cinco dias (DUFFY *et al.*, 2009; CAO-LORMEAU *et al.*, 2014).

Em alguns grupos, a febre pelo ZIKV apresenta certas peculiaridades. Nas crianças, o quadro cutâneo pode ser atípico, caracterizado por lesões maculares com tendência à confluência, lesões vesiculares, e até mesmo tendência à recorrência sob determinados fatores precipitantes, como estresse (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015). Já em imunossuprimidos, é possível a ocorrência de quadros com complicações viscerais graves, prolongados ou fatais, como acontece com outras infecções virais nesse segmento da população (ZANLUCA *et al.*, 2015).

2.4.3.2 Manifestações neurológicas

A infecção pelo ZIKV normalmente tem evolução benigna, entretanto os clínicos devem estar atentos para quadros de fraqueza nos membros inferiores dos pacientes acometidos por este arbovírus, pois há relatos de complicações neurológicas tardias, provavelmente imunomediadas (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015). Entre adultos com ZIKV, foram registrados casos de iridociclite hipertensiva (BECKHAM *et al.*, 2016; FONTES, 2016), SGB, meningoencefalite e mielite transversa (OEHLER *et al.*, 2014), sinais que também evidenciavam o neurotropismo do ZIKV, ou seja, a predileção deste agente por células nervosas (RASMUSSEN, 2016).

O surgimento das manifestações clínicas de SGB podem surgir de forma precoce, cerca de duas semanas após os sinais e sintomas clínicos de ZIKV (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015). O que foi vivenciado durante o surto na Polinésia Francesa, em que uma mulher polinésia desenvolveu SGB sete dias após uma doença febril aguda atribuída ao ZIKV. A paciente apresentou parestesias bilaterais e fraqueza muscular ascendente. No terceiro dia da admissão, ela desenvolveu tetraparesia, mialgia difusa e paralisia facial periférica assimétrica bilateral (OEHLER *et al.*, 2014). Em outra associação entre ZIKV e SGB um paciente de 81 anos apresentou: diminuição do nível de consciência, hemiplegia esquerda e paresia de membro superior direito. Havia uma história de erupção cutânea transitória 48 horas antes dos sintomas neurológicos (CARTEAUX *et al.* 2016).

Em Pernambuco, um estudo de caso com seis pacientes positivos para ZIKV com síndrome neurológica compatível com SGB, demonstrou que as manifestações neurológicas apareceram de zero a 15 dias a partir dos primeiros sintomas clínicos do arbovírus. Além disso, após alta hospitalar, cinco pacientes apresentaram disfunção motora sustentada e um paciente tinha baixa acuidade visual e declínio cognitivo (FERREIRA, 2016).

Outro relato, identificou que os pacientes com ZIKV foram mais frequentemente diagnosticados com doença de SNP, principalmente SGB. Com as seguintes manifestações neurológicas: fraqueza facial, quadriparesia, hiporreflexia ou ausência de reflexo, déficit sensorial e incapacidade para andar (FERREIRA *et al.*, 2020).

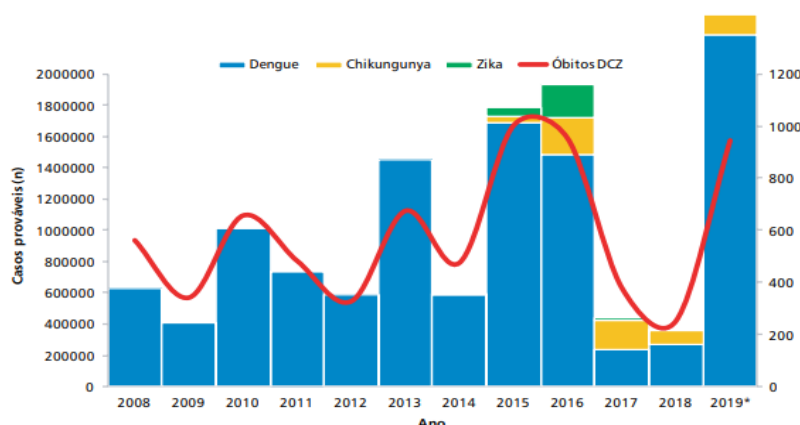
2.5 Fatores de risco e mortalidade

Há evidências na literatura sobre a dificuldade de mensurar o aumento da mortalidade por arbovirose, isso ocorre devido à falta de dados clínicos, confirmação virológica e exclusão de outras causas infecciosas (FARNON; SEJVAR; STAPLES, 2008).

Muitas das causas de óbitos relacionadas a infecção por arbovírus são por descompensação de comorbidades, que incluem pacientes com prévia disfunção cardíaca, doenças renais ou pulmonares que podem estar sendo registradas nas declarações oficial de óbito, sem referência a DENV, CHIKV ou ZIKV (BRASIL, 2017c). Além disso, o diagnóstico de infecção por arbovirose pode não ser pensado nos óbitos causados por quadros neurológicos, em pacientes jovens ou aqueles sem comorbidades (BRASIL, 2017c).

No Brasil, avaliando o período de 2008 a 2019, identifica-se que a maior mortalidade por DENV, CHIKV e ZIKV foi no ano de 2015 e 2016 (BRASIL, 2020) (Figura 9).

Figura 9 - Número de casos e óbitos de dengue, chikungunya, Zika, Brasil, 2008 a 2019.



Fonte: Brasil (2020).

2.5.1 Perfil dos óbitos no Brasil de 2008 a 2019

2.5.1.1 Óbitos por vírus dengue (DENV)

A taxa de mortalidade em paciente com DENV foi maior na população com idade igual ou superior a 60 anos, o que reflete um maior risco dessa faixa etária evoluir para óbito quando comparado aos menores de 60 anos, sendo mais acentuado o risco no ano de 2016 (BRASIL, 2020).

Os sinais de alarme mais frequentes nos óbitos por DENV foram plaquetopenia, hipotensão e dor abdominal. Os sinais de gravidade foram os sintomas relacionados ao choque, como extremidades frias, alteração da consciência, hipotensão em fase tardia e taquicardia. As

comorbidades mais frequentes nos óbitos por DENV, independente de grupos etários, foram a hipertensão e o diabetes (BRASIL, 2020).

2.5.1.2 Óbitos por vírus chikungunya (CHIKV)

Os óbitos por CHIKV se distribuíram em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, com destaque para as faixas etárias de 40 a 59 anos e de 60 anos ou mais. Nas faixas etárias de 20 a 39 anos e de 40 a 59 anos houve predomínio do sexo feminino (BRASIL, 2020).

O coeficiente de mortalidade por CHIKV foi maior na população com idade igual ou superior a 60 anos, de 2008 a 2019. Quando se compara o risco de morrer por CHIKV entre pessoas com idade maior ou igual a 60 anos e menor de 60 anos, é possível observar que o risco relativo (RR) foi superior na população de 60 anos ou mais em todos os anos analisados, sendo 2015 o ano de maior risco (BRASIL, 2020). As comorbidades mais frequentes nos óbitos por CHIKV, independente de grupos etários, assim como por DENV, também foram a hipertensão e o diabetes (BRASIL, 2020).

2.5.1.3 Óbitos por vírus Zika (ZIKV)

A faixa etária mais acometida para os óbitos por ZIKV foi entre 0 e 9 anos de idade com 42,8% (9 óbitos) no período de 2016 a 2019. A mediana de idade dos óbitos neste período foi de 13 anos, menor que a observada nos óbitos por DENV e CHIKV (BRASIL, 2020). Quanto aos sinais e sintomas, os óbitos por ZIKV evidenciaram sintomas semelhantes aos por DENV, particularmente nos óbitos ocorridos em 2019, que cursaram com choque hipovolêmico ou hemorragia (BRASIL, 2020).

2.6 Diagnóstico laboratorial das arboviroses

O diagnóstico de uma infecção se estabelece seguindo três critérios diferentes: clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Em função da semelhança na sintomatologia observada em infecção por DENV, CHIKV e ZIKV, torna-se difícil o diagnóstico clínico, portanto, é imprescindível a realização do diagnóstico laboratorial (HASEBE *et al.*, 2002).

Nesse contexto, diferentes métodos podem ser utilizados, desde o isolamento viral em cultivo celular a técnicas sorológicas e métodos moleculares (KUCCHARZ; CEBULA-

BYRSKA, 2012). As amostras clínicas utilizadas para o diagnóstico podem ser: sangue, plasma, soro, LCR, saliva e urina (PFEFFER *et al.*, 2002).

2.6.1 Vírus da dengue (DENV)

Na maior parte dos casos, a confirmação do diagnóstico de DENV é retrospectiva e as condutas e o manejo dos pacientes são realizados a partir da suspeita clínica (BRASIL, 2016b). Na fase aguda da doença a confirmação poderá ser feita através da pesquisa da proteína NS1 no sangue do paciente (GUZMAN *et al.*, 2010; CHATERJI *et al.*, 2011), através do isolamento viral ou pela técnica de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) convencional ou em tempo real (RT-qPCR) (PEELING *et al.*, 2010).

A detecção de proteína não-estrutural NS1 apresenta sua melhor sensibilidade nos primeiros três dias da doença (BLACKSELL *et al.*, 2008). A técnica apresenta uma alta especificidade, mas apenas moderada sensibilidade, o que não permite excluir um caso de DENV utilizando apenas esta técnica. Baixas sensibilidades, até de 37,7%, foram descritas, associadas à infecção secundária e infecção pelo DENV-4 (FELIX *et al.*, 2012; SEA *et al.*, 2013).

Vários protocolos de RT-PCR foram desenvolvidos para o diagnóstico da infecção por DENV (LANCIOTTI *et al.*, 1992; BARKHAM *et al.*, 2006). Este método apresenta alta sensibilidade e especificidade, entretanto as múltiplas etapas para sua realização fazem com que, além de ser excessivamente laborioso, seja passível de contaminação gerando resultados falsos positivos (POLONI, 2009). Atualmente a RT-qPCR tem se revelado o método molecular mais sensível e apresenta a vantagem de ser quantitativo (KUMAR *et al.*, 2008).

A partir do sexto dia da doença, os métodos sorológicos são os testes com melhor sensibilidade (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2009; PEELING *et al.*, 2010). Aproximadamente 93% dos pacientes apresentam IgM reagente entre o sexto e o décimo dia da doença. Os títulos atingem o pico na segunda semana após o início dos sintomas e 99% dos pacientes apresentam IgM detectável nesta fase (PEELING *et al.*, 2010; BLACKSELL *et al.*, 2012).

Alguns fatores interferem na sensibilidade e especificidade da sorologia. Os anticorpos persistem positivos por 30 a 90 dias, desta forma, resultados positivos podem ser apenas sinal de infecção recente e não de uma verdadeira infecção aguda. Além disso, em infecções secundárias os níveis de IgM podem não ser detectáveis mesmo após o sexto dia de início dos sintomas (VAUGHN *et al.*, 1997).

Há relato na literatura de sensibilidades do RT-PCR, do ELISA NS1 e do ELISA IgM em amostra de fase aguda de 83,3%, 31,7% e 30,0%, respectivamente. O uso combinado do teste RT-PCR e do teste ELISA IgM em uma amostra de fase convalescente foi capaz de identificar 100% dos casos confirmados de DENV. As especificidades encontradas variaram de 97% a 100% para o ELISA NS1 e de 55% a 85% para o ELISA IgM (CRUZ, 2014).

Para o diagnóstico no óbito, amostras de vísceras com fígado, baço, cérebro, pulmão, rim e coração podem ser testadas por pesquisa imunohistoquímica e RT-PCR. Lima e colaboradores (2011) demonstraram que a RT-qPCR foi a técnica mais sensível na detecção de fragmentos virais de DENV pós morte. Os testes imunohistoquímicos e a detecção do antígeno NS1 por ELISA também contribuíram para o diagnóstico de casos fatais de infecção por DENV (LIMA *et al.*, 2011).

O diagnóstico diferencial é amplo e depende dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Apesar da plaquetopenia e da leucopenia estarem mais frequentemente associadas ao diagnóstico de DENV quando comparado a outras doenças febris agudas, nenhum sinal clínico ou laboratorial isoladamente é capaz de distinguir a doença de outras síndromes febris agudas, já que doenças como hepatites, leptospirose e sepse bacteriana podem apresentar as mesmas manifestações (POTTS; ROTHMAN, 2008).

2.6.2 Vírus da chikungunya (CHIKV)

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo CHIKV pode ser realizado de forma direta, através do isolamento viral e da pesquisa do RNA viral em diferentes amostras clínicas, ou de forma indireta através da pesquisa de anticorpos específicos (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Técnicas que utilizam o isolamento viral, como o teste de neutralização por Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT), são usualmente utilizadas como padrão ouro para a confirmação do diagnóstico de diversas arboviroses (BRASIL, 2017c). Entretanto, é um procedimento demorado e que, na maioria das vezes, exige laboratórios com nível de segurança biológica 3 (BRASIL, 2017c). Desta forma, as técnicas moleculares e o diagnóstico sorológico são os mais indicados (SAM; PATH; ABUBAKAR, 2006; MOI; TAKASAKI, 2016).

As técnicas moleculares de RT-PCR e RT-qPCR proporcionam um diagnóstico rápido e sensível, permitem detectar o ácido nucleico viral até, aproximadamente, o oitavo dia após o aparecimento dos sintomas, sendo que o período de maior viremia vai do 1º ao 5º dia. Esta é uma ferramenta importante no diagnóstico precoce da infecção, sem utilidade a partir do 8º dia

de infecção (BRASIL, 2017c). Estas técnicas apresentam alta sensibilidade e especificidade. Além disso, o uso de pouco volume de amostra clínica não compromete a eficiência do ensaio (KAWLE *et al.*, 2017). É o exame de escolha apenas durante o período de viremia, que consiste nos cinco primeiros dias após o início dos sintomas (HASEBE *et al.*, 2002; LAURENT *et al.*, 2007).

Para a pesquisa de anticorpos específicos, as principais técnicas disponíveis são: o ELISA e o teste imunocromatográfico do tipo Point-of-Care (POC). Os testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos específicos do tipo IgM, que podem ser detectados a partir do segundo dia após o aparecimento dos sintomas (sendo que o período mais indicado para essa investigação sorológica é a partir do 5º dia) e do tipo IgG, a partir do sexto dia (BRASIL, 2017c). IgM específico para CHIKV são detectáveis na fase aguda, de três a oito dias após o início dos sintomas, podendo persistir por entre as fases subaguda e crônica, por até dois anos. (KAWLE *et al.*, 2017; OLAJIGA *et al.*, 2017).

O diagnóstico diferencial de infecção por CHIKV é feito com outras doenças febris agudas associadas à artralgia. Na epidemiologia atual, o principal diagnóstico diferencial, durante a fase aguda, é com o DENV (BRASIL, 2017c). As alterações laboratoriais do CHIKV, durante a fase aguda, são inespecíficas. Leucopenia com linfopenia menor que 1.000 cels/mm^3 é a observação mais frequente (BRASIL, 2017c).

A trombocitopenia inferior a $100.000 \text{ células/mm}^3$ é rara. A velocidade de hemossedimentação e a Proteína C-Reativa encontram-se geralmente elevadas, podendo permanecer assim por algumas semanas. Outras alterações podem ser detectadas como elevação discreta das enzimas hepáticas, da creatinina e da CPK (BRASIL, 2017c).

2.6.3 Vírus da Zika (ZIKV)

A confirmação do diagnóstico por ZIKV é baseada na detecção do RNA viral pela RT-PCR em fluídos biológicos (FAYE *et al.*, 2008) como soro, urina, sêmen, e pela detecção indireta de anticorpos IgM e IgG anti-ZIKV no soro. O diagnóstico de ZIKV em amostras de urina pode ser bastante útil, por ter um longo período de detecção e apresentar maior carga viral comparada ao soro. Além disso, a urina possui a vantagem de ser um material de fácil obtenção (GOURINAT *et al.*, 2015; BINGHAM, 2016).

O período virêmico não está totalmente estabelecido, a detecção direta do vírus ocorre até quatro a sete dias após o início dos sintomas, sendo ideal que o material biológico seja examinado até o quarto dia. Os ácidos nucleicos do vírus foram detectados em humanos entre

um e onze dias após início dos sintomas e o vírus foi isolado em primata não-humano até nove dias após inoculação experimental (SPALDING; SILVA, 2018).

A RT-PCR convencional e a RT-qPCR são técnicas rápidas, com alta sensibilidade e especificidade, porém a detecção do ZIKV é limitada ao estreito período no início da infecção (FAYE *et al.*, 2008). A RT-qPCR apresenta maior custo comparada à convencional, porém possui muitas vantagens como a baixa taxa de contaminação, diminuição de resultados falso-positivos, alta sensibilidade e especificidade, fácil padronização e possibilidade de quantificação do ácido nucléico viral. Pela elevada especificidade, esse método pode ser utilizado para diagnóstico diferencial de arboviroses em regiões com ocorrência simultânea de ZIKV, DENV e CHIKV (LANCIOTTI *et al.*, 2008).

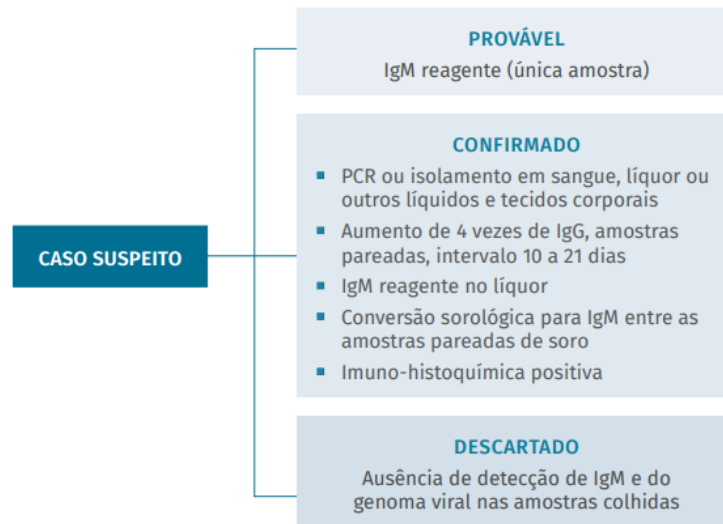
Como a duração da fase de viremia do ZIKV é curta, os métodos sorológicos cumprem um importante papel no diagnóstico na fase não-viral, o mais utilizado é o ELISA de captura de IgM. A limitação desta metodologia é a reatividade cruzada com outras arboviroses como DENV (LANCIOTTI *et al.*, 2008). Uma forma de reduzir a reatividade cruzada na sorologia de IgM, e assim aumentar a especificidade da técnica é incluir proteínas virais não-estruturais no ensaio como NS1, NS3 e NS5 (STETTLER *et al.*, 2016).

Anticorpos IgM podem ser detectados a partir do 4º dia de doença, persistem por 2 a 12 semanas. Um resultado com IgM negativo pode sugerir que não ocorreu infecção, mas não pode, definitivamente, descartar infecção pelo vírus Zika (WONG *et al.*, 2017).

2.7 Aspectos gerais e diagnóstico das síndromes neurológicas

As alterações neurológicas pós-infecciosas geralmente são atribuídas a arbovírus através da correlação entre o quadro viral prévio, associado ao teste laboratorial positivo para o vírus (RATNAYAKE; SHIVANTHAN; WIJESIRIWARDENA, 2012; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013). Em resposta ao aumento das manifestações neurológicas ocorridas no Brasil a partir de 2015, o MS propôs o “Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas de infecção viral prévia”, utilizando o modelo de vigilância sentinela (BRASIL, 2017a) (Figura 10).

Figura 10 - Fluxograma com interpretação das definições de caso para síndrome neurológica.



Fonte: Brasil (2017a).

2.7.1 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

A SGB é uma polirradiculoneuropatia inflamatória monofásica de caráter autoimune, caracterizada por rápida evolução ascendente de fraqueza de membros, quase sempre simétrica, hipo ou arreflexia e dissociação celuloproteica no LCR (NOBREGA *et al.*, 2018). É mais frequentemente associada a essas arboviroses, em que aproximadamente 60% dos casos podem ser atribuídos a quadros infecciosos recentes (SEJVAR *et al.*, 2011; HUGH; BART; PIETER, 2016).

Trata-se da ocorrência mais frequente de paralisia flácida no mundo, com incidência anual de 0,81 a 1,89 casos por 100 mil habitantes, acometendo principalmente a população entre 20 e 40 anos de idade, de ambos os sexos (SEJVAR *et al.*, 2011). A doença pode chegar à máxima severidade em até quatro semanas, com o desenvolvimento de insuficiência respiratória em aproximadamente 25% dos casos. Destes, a maioria tem completa recuperação. Entretanto, podem ocorrer sequelas graves e óbitos em até 20% e 5% dos casos, respectivamente (SEJVAR *et al.*, 2011; WILLISON; JACOBS; VAN DOORN, 2016).

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, resultados de eletroneuromiografia (ENMG) e características do LCR (NOBREGA *et al.*, 2018). No LCR observa-se a elevação importante da proteína (dissociação proteinocitológica ou albuminocitológica), entretanto, evidenciasse número de células normal ou próximo do normal a partir da primeira ou da segunda semana de doença (SEJVAR, *et al.*, 2011). O LCR normal não exclui o diagnóstico quando este é feito na primeira semana. O aumento máximo de proteínas acontece de quatro a seis semanas após o início dos sintomas (NOBREGA *et al.*, 2018).

A ENMG pode demonstrar marcos de desmielinização que incluem latências distais prolongadas, lentificação de velocidade de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da onda-F 6 prolongadas, todos estes parâmetros geralmente simétricos e multifocais (SOARES *et al.*, 2008). É importante salientar que a ausência de achados eletrofisiológicos neste período não exclui a hipótese de SGB. No entanto, a exploração eletrofisiológica faz-se necessária para a exclusão de outras doenças neuromusculares causadoras de paraparesia flácida aguda (YUKI; HARTUNG, 2012).

2.7.2 Encefalite

Em geral, a encefalite deve ser suspeitada quando sintomas ou sinais de disfunção neurológica (cefaleia, diminuição do nível de consciência, convulsões, déficits focais e alterações comportamentais) se apresentam agudamente (24-72 horas) juntamente com manifestações sistêmicas como febre, linfadenopatia, erupção cutânea, artralgia, mialgia, sintomas respiratórios e gastrointestinais (WANG *et al.*, 2007).

O LCR de adultos e crianças com idade maior que 2 meses, apresenta celularidade normal inferior a 5 células/ μ L. A análise do LCR, demonstrando pleocitose é o melhor achado de exame complementar indicativo de inflamação do sistema nervoso (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2016). Entretanto, um estudo de coorte prospectiva evidenciou o DENV como causa mais comum de encefalite em adultos e adolescentes, e que a maioria dos pacientes com infecção do SNC confirmada por RT-PCR não apresentava pleocitose no LCR (SOARES *et al.*, 2011).

A dosagem de proteína também auxilia na determinação da intensidade da inflamação e ajuda no diagnóstico etiológico: encefalites autoimunes e bacterianas costumam apresentar níveis elevados de proteína no LCR, a glicorraquia, em geral, é normal (BRASIL, 2014). Em estudos clínicos, o RNA viral do CHIKV ou o IgM positivo no LCR foram usados para definir a encefalite associada ao CHIKV (GÉRARDIN *et al.*, 2016).

Em relação a neuroimagem, a ressonância nuclear magnética (RNM) é o exame de escolha, pois revela áreas inflamatórias ou de desmielinização (hiposinal em T1, hipersinal em T2), acometendo principalmente a substância branca, cerebral, cerebelar e os núcleos da base. Também podem ser identificadas lesões em tronco cerebral, medula e nervos ópticos (BRASIL, 2014).

A tomografia computadorizada (TC) de crânio frequentemente é normal, mas pode demonstrar áreas de hipodensidade em substância branca ou áreas inflamatórias captantes de

contraste. O eletroencefalograma (EEG) também pode ser útil, mas seu uso requer cautela e a interpretação de seus resultados (como critério para definição da presença de encefalite) deve ser feita por profissional especializado e treinado (BRASIL, 2014).

A neuroimagem da encefalite por DENV produz dados divergentes, com resultados normais na maioria dos casos (BALDAÇARA *et al.*, 2013; MADI *et al.*, 2014). Em caso de achados de neuroimagem anormais, a RNM tem vantagens sobre a TC de crânio em revelar lesões cerebrais na encefalite por DENV. No entanto, as mudanças geralmente não são específicas (GARG *et al.*, 2017).

Para a encefalite pelo vírus ZIKV, existem poucos relatos de casos de encefalite associados à infecção viral aguda. Esses relatos descreveram anormalidades da RNM cranioencefálica caracterizadas por edema cortical (PRADHAN *et al.*, 2017) e lesões hiperintensas do tipo T2WI na substância branca cortical e subcortical (CARTEAUX *et al.*, 2016).

2.7.3 Mielite Transversa (MT)

O diagnóstico da MT é estabelecido por um início um tanto repentino de distúrbios sensório-motores e esfinterianos resultantes de lesões desmielinizantes inflamatórias (SCOTT *et al.*, 2011). Quando o nível máximo do déficit é alcançado, aproximadamente 50% dos pacientes têm perda de todos os movimentos dos pés, quase todos os pacientes têm algum grau de disfunção da bexiga, insensibilidade, com nível sensitivo detectável ao exame clínico, parestesia ou disestesia (distúrbio da sensibilidade superficial tátil) (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016).

O estudo do LCR revela uma pleocitose com aumento do nível das proteínas (FONG *et al.*, 2016). Em relação as neuroimagens, resultados positivos por ressonância magnética de coluna (RNMC) são cruciais para se chegar ao diagnóstico de MT e mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE), uma lesão espinhal cobre três ou mais segmentos vertebrais (WOLF; LUPO; LOTZE, 2012). A RNMC pode indicar a presença de áreas de inflamação e de edema da medula espinhal. A hiperintensidade em sinais ponderados em T2 encontrados em exames de RNMC reforçam o diagnóstico de MT (FONG *et al.*, 2016).

2.7.4 Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)

ADEM é caracterizado por uma doença desmielinizante inflamatória aguda que afeta o SNC, com curso monofásico e envolvimento multifocal da substância branca que ocorre durante ou após a infecção por arbovírus (PUCCIONI-SOHLER; ROSADAS; CABRAL-CASTRO, 2013). A maioria das características e sintomas clínicos de encefalite pode ser encontrada nas pessoas com ADEM e estas duas condições, por vezes, são difíceis de ser distinguidas somente em bases clínicas, particularmente nas fases iniciais da doença (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016).

Ambas apresentam quadro de encefalopatia aguda, déficits neurológicos focais e a presença de inflamação do SNC. O que permite discernir uma da outra é a presença de desmielinização aguda na RNM. A TC é, na maioria dos casos, normal, principalmente no início da doença. Todavia, em mais da metade dos pacientes, durante a evolução, constata-se alterações na substância branca (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016).

A RNM é altamente sensível e pode demonstrar áreas de desmielinização esparsas, focais ou multifocais (disseminadas) na substância branca cerebral, subcortical, cortical profunda e na medula espinhal (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016).

Além dos achados de neuroimagem, o LCR de pacientes com ADEM costuma evidenciar uma elevação na proteína, com predomínio de IgG e celularidade preservada ou discretamente elevada (leve pleocitose, nos casos mais graves). No estudo eletroencefalográfico não se detecta alterações específicas (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016).

As RNM mostram extenso envolvimento da substância branca do lobo frontal, parietal ou temporal, gânglios da base, tronco cerebral, cerebelo, corpo caloso e lesões periventriculares (PUCCIONI-SOHLER; ROSADAS; CABRAL-CASTRO, 2013; GUPTA *et al.*, 2013; MUDIN, 2015; VISWANATHAN *et al.*, 2016).

Desmielinização perivenosa, influxo de macrófagos e infiltração perivascular de linfócitos com focos hemorrágicos foram relatados após o exame histológico de tais lesões (SUNDARAM *et al.*, 2010). O ADEM relacionado ao DENV resulta de reações imunológicas (GUPTA *et al.*, 2013). No estudo de Murthy (2010), sua fisiopatologia foi considerada uma reação autoimune transitória à mielina ou autoantígenos desconhecidos.

2.7.5 Miosite

O diagnóstico ideal da miosite aguda viral seria pela identificação viral, por meio de sorologia ou biópsia mediante o quadro musculoesquelético inespecífico, além do diagnóstico ENMG (PALIWAL *et al.*, 2011). Os exames musculoesquelético e neurológico detalhados devem excluir os sinais indicativos de doenças mais graves, como a alteração dos reflexos profundos (GARCIA, 2015). Os potenciais normais da unidade motora são de duração e amplitude reduzidas e polifásicos no exame de ENMG. Não ocorrem fibrilações, ondas agudas e descargas repetitivas complexas (KALITA *et al.*, 2005; MISRA *et al.*, 2012)

O diagnóstico de miosite associada ao DENV é baseado nas manifestações clínicas da infecção pelo vírus, IgM sérica positiva para DENV, níveis elevados de CPK e transaminases, graus variáveis de disfunção renal, LCR normal e exclusão de outras causas possíveis (PALIWAL *et al.*, 2011).

2.7.6 Neurite óptica

A neurite óptica é caracterizada por perda aguda ou subaguda de visão, em geral é unilateral e progressiva, dor com movimentos oculares e defeitos na visão de cor (MARTÍNEZ-PULGARÍN *et al.*, 2016). O exame do globo ocular não revela alterações e a fundoscopia pode ser normal na maioria dos casos ou revelar edema de papila (ALMEIDA *et al.*, 2018).

Exame de neuroimagem, preferivelmente RNM contrastada com gadolínio, pode mostrar alargamento e aumento do nervo óptico (PITTOCK; LUCCIENETTI, 2015). A RNM também pode ajudar a diagnosticar esclerose múltipla, doença dos autoanticorpos contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito e neuromielite óptica. RNM com sequências fluid attenuating inversion recovery (FLAIR) pode mostrar lesões típicas de desmielinização em uma região periventricular, caso a neurite óptica esteja associada à desmielinização (PITTOCK; LUCCIENETTI, 2015).

Seu diagnóstico é estabelecido, após outros motivos de neurite, como tumor e doenças desmielinizantes, infecções, trauma e acidente vascular cerebral, serem consequentemente excluídos (LI *et al.*, 2017). Um relato de caso evidenciou um quadro de SGB e neurite óptica pós-infecção por ZIKV. O LCR apresentou dissociação proteinocitológica, ENMG dos membros com polineuropatia predominantemente sensitiva e desmielinizante e o RNM do crânio observou focos desmielinizantes centrais, achados que corroboravam com o diagnóstico de neurite óptica por ZIKV (ALMEIDA *et al.*, 2018).

2.8 Tratamento

2.8.1 Quadro viral

Até o momento, não há tratamento antiviral específico para arboviroses. A terapia utilizada é de suporte sintomático, hidratação e repouso. É necessário realizar a hidratação venosa de soro fisiológico dos pacientes (nas primeiras 24 horas) na unidade de saúde (BRASIL, 2017c). Os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, nimesulida, ácido acetilsalicílico, associações, entre outros não devem ser utilizados, devido ao risco de complicações renais e de sangramento aumentado desses pacientes (BRASIL, 2017c).

Para os casos de infecção por DENV, a implantação do acolhimento com classificação de risco é de vital importância para que o correto estadiamento ofereça tratamento prioritário e oportuno para os casos com sinais de alarme e para os casos graves. Há relatos de mortalidade alta quando não há este tratamento ou suporte adequado (CAROD-ARTAL *et al.*, 2013).

As recentes investigações de óbitos realizadas pelo MS, em parceria com as secretarias estaduais e municipais de saúde evidenciaram que a ocorrência dos óbitos está relacionada ao não reconhecimento ou valorização dos sinais de alarme, procura por mais de um serviço de saúde sem a conduta adequada e volume de hidratação inferior ao recomendado (20-40ml/kg) nas primeiras 48 horas (BRASIL, 2016b).

Na ausência de droga efetiva contra o CHIKV, o manejo clínico se baseia em esquemas terapêuticos sintomáticos para os vários estágios da doença (BRASIL, 2017c). Na fase aguda da doença, recomenda-se repouso, aumento da ingestão hídrica e uso de antitérmicos (paracetamol, dipirona). Os anti-inflamatórios não hormonais devem ser prescritos na fase subaguda. Na fase crônica, preconiza-se o uso de anti-inflamatórios hormonais (prednisolona) e até de imunossupressores (metotrexato) (BRASIL, 2017c).

É imprescindível o diagnóstico diferencial com outros agravos infecciosos e collagenoses, antes de iniciar qualquer esquema terapêutico para os pacientes. Estudos observaram que antivirais de amplo espectro, como a ribavirina e interferon, mostram-se promissores e que a combinação destes (interferon e ribavirina) apresenta efeito sinérgico na inibição do CHIKV (BURT *et al.*, 2012; PARASHAR; CHERIAN, 2014).

O tratamento recomendado para infecção por ZIKV é baseado no uso de sintomáticos, como paracetamol ou dipirona para o controle da febre e manejo da dor. No caso de erupções pruriginosas, os antihistamínicos podem ser considerados (BRASIL, 2016b). Não se recomenda o uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios, em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas descritas nas infecções por outros flavivírus. Os casos suspeitos

devem ser tratados como DENV, devido à sua maior frequência e gravidade conhecida (BRASIL, 2016b).

Além das intervenções anteriores é importante orientar o paciente sobre a doença, suas fases, sinais de gravidade, dos riscos da automedicação e da possibilidade da persistência dos danos articulares (para os casos de CHIKV) (BRASIL, 2017c).

2.8.2 Quadro neurológico

2.8.2.1 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

O tratamento da SGB geralmente combina cuidados médicos de suporte multidisciplinares e imunoterapia (VAN DEN BERG *et al.*, 2014). Tratamentos eficazes comprovados para SGB são imunoglobulina intravenosa (IgIV) e plasmaférese (HUGHES *et al.*, 2007). Estes tratamentos são equivalentes em eficácia e devem ser iniciados o mais rápido possível, uma vez que o diagnóstico de SGB for considerado. (VAN DEN BERG *et al.*, 2014; WILLISON; JACOBS; VAN DOORN, 2016). A imunoterapia é geralmente iniciada se os pacientes não são capazes de andar 10 metros sem ajuda (escore da Escala de Incapacidade SGB ≥ 3) (VAN DOORN; RUTS; JACOBS, 2008).

A IgIV tem sido tratamento de escolha em vários países, devido a sua ampla disponibilidade, menos complicações associadas (hipotensão, necessidade de cateter venoso, trombofilia), acesso venoso e conveniência de infusão à noite e nos finais de semana (HUGHES; VAN DER MECHÉ, 2000; WILLISON; JACOBS; VAN DOORN, 2016). A dosagem da IgIV é de 0,4 g/kg por 5 dias. Já a plasmaférese: 4 a 5 sessões em dias alternados (WILLISON; JACOBS; VAN DOORN, 2016).

A dor deve ser controlada usando agentes farmacológicos que são eficazes para a dor neuropática (gabapentina, pregabalina, e baixas doses de antidepressivos tricíclicos). Os opióides podem ser usados para tratamento a curto prazo da dor, mas deve ser evitado a longo prazo (VAN DEN BERG *et al.*, 2014). Vigilância estrita e antecipação dos potenciais complicações são necessárias para a otimização das chances de um desfecho favorável (VAN DEN BERG *et al.*, 2014).

2.8.2.2 Encefalites e Meningoencefalites

Medidas de suporte para controle da pressão arterial e da temperatura, desobstrução de vias aéreas, monitoração cardíaca, controle da pressão intracraniana e de sintomas que ocasionalmente possam colocar o paciente em risco de vida, tais como crises convulsivas, devem ser instituídas (KENNEDY, 2005).

Há tratamento específico para encefalites virais por herpes vírus simples (ganciclovir + foscarnet), adenovírus (cidofovir ou ribavirina) e enterovírus (pleconaril), mas há poucos estudos e de maneira geral ele só é utilizado em casos muito graves (imunocomprometidos, por exemplo). Além disso, a identificação viral nos quadros de encefalite é incomum em todo o mundo, bem como em nosso meio (TUNKEL *et al.*, 2008).

O uso de terapia antiviral é menos bem definido em pacientes com encefalite causada por arbovírus. A droga de escolha é aciclovir 10mg/kg por via intravenosa, de 8/8h, por um período de 14 a 21 dias (SPENCER, 2019). Há relatos de melhora significativa do prognóstico com o tratamento precoce com aciclovir (TUNKEL *et al.*, 2008). Manter a monitorização para sinais de hipertensão intracraniana e suporte clínico com analgesia, antitérmicos, antieméticos, hidratação, não devendo usar AINES (FITCH *et al.*, 2008).

Dado o potencial de nefropatia por cristalúria associada ao aciclovir, recomenda-se manter hidratação venosa adequada durante o tratamento (TUNKEL *et al.*, 2008).

2.8.2.3 Mielite Transversa (MT)

O objetivo da terapia durante a fase aguda da MT é deter a progressão e iniciar a imunoterapia conforme a etiologia. Os corticosteroides são o tratamento padrão de primeira linha, apesar da ausência de estudos randomizados de corticoterapia em pacientes com MT (KRISHNAN *et al.*, 2006). Altas doses de regimes intravenosos são normalmente utilizadas (por exemplo, 1.000 mg de metilprednisolona por dia, geralmente durante 3-5 dias ou dexametasona 200 mg/dia por 3-5 dias), embora a evidência da superioridade de um determinado esquema de corticoterapia em relação a outro não possa ser determinada (KRISHNAN *et al.*, 2006).

O tratamento com esteroides intravenosos é útil, e os indivíduos com associação DENV e MT apresentam recuperação satisfatória (FONG *et al.*, 2016). Aproximadamente 50 a 70% dos pacientes têm recuperação parcial ou total e deambulam sem ajuda (KRISHNAN *et al.*, 2006).

O paciente que tem MT moderada ou grave (inabilidade de andar, funções autonômicas acidentalmente debilitadas e perda sensorial nas extremidades inferiores) e demonstra pouca

melhora clínica dentro de 5-7 dias do tratamento com esteroides intravenosos, sugere-se a troca de plasma que é eficaz em adultos com MT e outras doenças inflamatórias do SNC (WEINSHENKER, 2001).

2.8.2.4 Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM)

Não há tratamento padronizado e específico para ADEM. A maioria dos tratamentos empregados envolve alguma forma de imunossupressão inespecífica semelhante à utilizada no tratamento de pacientes com outras doenças autoimunes, e inclui: esteróides em altas doses (STRAUB; CHOFFLON; DELAVELLE, 1997; MURTHY, 2002), IgIV (SAHLAS *et al.*, 2000) e plasmaférese (KANTER *et al.*, 1995). O prognóstico é habitualmente favorável ocorrendo recuperação completa após seis meses em cerca de 60-70% dos casos e a taxa de mortalidade é de 5% (MENGEL *et al.*, 2007; TENEMBAUM *et al.*, 2007).

2.8.2.5 Miosite

Há evidências na literatura que a infecção por DENV pode causar miosite grave e persistente, sendo resolvida após a administração de corticosteroides (FINSTERER; KONGCHAN, 2006). Há relatos da eficácia com tratamento sintomático e reabilitação, com recuperação completa na alta após um mês de hospitalização (SANGLE *et al.*, 2010).

2.8.2.6 Neurite óptica

O tratamento envolvido é principalmente de suporte. Tratamento com metilprednisolona (500 mg a 1000 mg IV uma vez ao dia) por 3 dias, seguido de prednisona (1 mg/kg via oral, uma vez ao dia) por 11 dias, pode acelerar a recuperação (CHEN *et al.*, 2018). Alguns casos melhoram mesmo sem tratamento específico, por exemplo, com esteróides ou imunoglobulinas intravenosas, enquanto outros têm uma boa resposta a esteróides (PETER *et al.*, 2013). A maioria dos pacientes tem uma recuperação completa (LI *et al.*, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar, descrever e avaliar os desfechos clínicos e sobrevida das síndromes neurológicas não congênitas associadas as arboviroses em contexto epidêmico para os vírus da Zika, chikungunya e dengue comparadas com as diagnosticadas com outras etiologias nos pacientes internados em hospitais de referência em neurologia do Estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as características epidemiológicas, clínicas, neurológicas e laboratoriais dos pacientes com síndromes neurológicas associadas ao vírus Zika, chikungunya e/ou dengue e daqueles confirmados por outra etiologia;
- b) Comparar o grupo confirmado com síndromes neurológicas associadas a Zika, chikungunya e/ou dengue com aqueles por outras etiologias para avaliar os fatores de risco associados;
- c) Avaliar a taxa de mortalidade nos pacientes com síndrome neurológica associada a infecção por Zika, chikungunya e/ou dengue quando comparados a outra etiologia;
- d) Realizar e avaliar a sobrevida dos pacientes com síndrome neurológica associada a Zika, Chikungunya e/ou dengue quando comparados a outra etiologia;
- e) Avaliar os fatores de risco para evolução a não óbito ou óbito dos pacientes com síndromes neurológicas associadas ao vírus de chikungunya, atendidos nos referidos hospitais;
- f) Descrever as incapacidades neurológicas associadas ao vírus de chikungunya.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo, local e período

Trata-se de estudo epidemiológico, tipo coorte, prospectiva entre maio de 2016 a dezembro de 2018, e retrospectiva no período de setembro de 2015 a abril de 2016. O estudo foi realizado em três hospitais de referência em Neurologia: Hospital da Restauração (HR) e Hospital Correia Picano (HCP), ambos localizados em Recife, capital do estado de Pernambuco e Hospital Mestre Vitalino (HMV), na cidade de Caruaru, interior Pernambucano. Os hospitais citados são hospitais públicos vinculados a SES/PE, especializados em doenças infecciosas com atendimento específicos para infecções do SNC e coleta do LCR. Os hospitais citados possuem setor de liquoriologia, sendo coletados LCR e examinados no local. Estas unidades, dispõem de equipe multiprofissional para assistência e tratamento destes pacientes.

4.2 Definições das manifestações neurológicas

- *Parestesia*: sensações anormais espontâneas de “formigamento”, “queimação”, “agulhadas” (BRADLEY *et al.*, 2012).
- *Paresia*: diminuição da função motora dos membros (ROPPER; SAMUELS, 2009).
- *Plegia*: perda total da função motora dos membros (ROPPER; SAMUELS, 2009).
- *Convulsão*: contrações involuntárias da musculatura, com movimentos desordenados e repetitivos, ou outras reações anormais como desvio dos olhos e tremores, liberação ou não dos esfíncteres, com ou sem alterações do estado mental (ROPPER; SAMUELS, 2009).
- *Encefalopatia*: confusão mental por comprometimento qualitativo do nível de consciência: desorientação no tempo e/ou no espaço, incoerência no curso do pensamento, transtorno do ciclo sono-vigília e distúrbios do comportamento, ou quantitativo (obnubilação ou coma), sem sinais/sintomas neurológicos focais. (ROPPER; SAMUELS, 2009; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013).
- *Encefalite*: envolvimento focal do SNC: déficit motor ou de nervo craniano, afasia, ataxia, podendo ter ou não alteração qualitativa e quantitativa do sensorio, e ausência de meningismo (rigidez de nuca, sinal de Kerning, sinal de Brudzinski, sinal de Lasegue) (TUNKEL *et al.*, 2008; BRADLEY *et al.*, 2012).

- *Meningoencefalite*: sinais de irritação meníngea somado a qualquer alteração do SNC, qualitativa ou quantitativa e pleocitose no líquido (BRADLEY *et al.*, 2012).
- *SGB*: quadro geralmente precedido por infecção ou outra estimulação imunológica que induz uma resposta autoimune aberrante visando nervos periféricos e suas raízes espinhais (ZIGANSHIN *et al.*, 2016).
- *Mielite transversa*: É uma inflamação que afeta a medula espinhal em toda sua largura (transversal) e, assim, bloqueia a transmissão dos impulsos nervosos que vão para cima e para baixo da medula espinhal (KRISHNAN *et al.*, 2006).
- *Neurite óptica*: É uma doença desmielinizante, inflamatória, que causa perda visual aguda, usualmente monocular (CHEN *et al.*, 2018).

4.3 População do estudo

Nossa coorte foi composta por pacientes com manifestações neurológicas de início agudo, associada a suspeita clínica de infecção pelo ZIKV, CHIKV e/ou DENV desenvolvidas num intervalo de até noventa dias após as manifestações sistêmicas agudas. Foram incluídos prospectivamente 117 pacientes com suspeita clínica de arbovirose e 24 pacientes analisados retrospectivamente, onde foram usados os seguintes critérios: busca ativa de casos nos prontuários no Núcleo de Epidemiologia dos hospitais e usando os casos identificados de neuroarboviroses no banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Pernambuco (LACEN/PE). O desfecho ao final do acompanhamento, foi classificado como: 1) alta hospitalar (ausência ou presença de incapacidade); 2) óbito.

4.4 Critérios de inclusão

- a) pacientes com sintomas compatíveis com SGB, mielite, encefalite, meningoencefalite ou outras síndromes centrais ou periféricas com início agudo (há menos de 15 dias);
- b) apresentação (nos últimos noventa dias) de três ou mais dos seguintes sintomas clínicos prováveis de infecção arboviral: febre, náusea/vômito, erupção cutânea, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retroorbital, petéquias ou leucopenia.

4.5 Critérios de exclusão

- a) idade inferior a 12 meses;
- b) indivíduos com história de doença neurológica crônica;
- c) pacientes com sintomas relacionados a outras causas plausíveis, tais como: infecções bacterianas, doenças vasculares, traumas, intoxicação e doenças metabólicas.

4.6 Definição das variáveis

As variáveis foram definidas e categorizadas em: variável dependente e variáveis independentes, descritas conforme quadro 4 e 5, respectivamente.

Quadro 4 - Operacionalização e categorização da variável dependente.

Variável dependente	Definição	Categorização
Síndrome neurológica	Desfecho da síndrome neurológica do paciente investigado. Referência: alta sem incapacidade, alta com incapacidade ou óbito.	(1) Síndrome neurológica associada à DENV sem incapacidade (2) Síndrome neurológica associada à CHIKV sem incapacidade (3) Síndrome neurológica associada à ZIKV sem incapacidade (4) Síndrome neurológica associada à DENV com incapacidade (5) Síndrome neurológica associada à CHIKV com incapacidade (6) Síndrome neurológica associada à ZIKV com incapacidade

		(7) Óbito por consequências neurológicas associadas à DENV (8) Óbito por consequências neurológicas associadas à CHIKV (9) Óbito por consequências neurológicas associadas à ZIKV (10) Síndrome neurológica associada à outra etiologia
--	--	---

Fonte: Autora (2020).

Quadro 5 - Operacionalização e categorização das variáveis independentes.

Variável independente	Definição	Categorização
Idade	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data de realização da pesquisa (mensurada em anos)	(1) 0-20 (2) 21-64 (3) ≥ 65
Sexo	Gênero biológico do paciente.	(1) Masculino (2) Feminino
Município de residência	Município onde o paciente mora.	(1) Recife (2) Região metropolitana de Recife (3) Interior de Pernambuco
Admissões em hospitais	Entradas em unidade hospitalar por período igual ou superior a 24 horas. Mensurada a quantidade de entradas.	(1) Uma (2) $\geq$ duas

Duração do internamento	Período que o paciente permaneceu internado na unidade de saúde (mensurado em dias).	(1) < 10 (2) ≥10
Manifestações clínicas virais	Sinais e sintomas prévios de provável infecção por arbovírus relatadas nos últimos 90 dias ou apresentadas pelo paciente no momento da admissão na unidade hospitalar.	(1) Febre (2) Mialgia (3) Cefaléia (4) Artralgia leve/moderada (5) Artralgia intensa
Comorbidade	Corresponde a associação de pelo menos duas patologias num mesmo paciente. Mensurada através da presença de doença de base diagnosticada ou relatada no momento da admissão hospitalar.	(1) Não (2) Sim
Tipo de comorbidade	Estratificado nos seguintes tipos: 1. Hipertensão arterial (HAS) - doença crónica em que a pressão sanguínea nas artérias se encontra constantemente elevada (>140/90 mmHg). 2. Diabetes mellitus (DM) - doença caracterizada pela elevação da glicose no sangue (hiperglicemia). Níveis considerados: glicemia de jejum > 126 mg/dl (jejum de 8 horas); glicemia casual (colhida em qualquer horário do dia, independente da última refeição realizada (> 200 mg/dl em paciente com sintomas característicos de diabetes; glicemia >	(1) HAS (2) DM (3) HIV (4) Neoplasia (5) Epilepsia (6) Outras

	200 mg/dl duas horas após sobrecarga oral de 75 gramas de glicose. 3. HIV – retrovírus, classificado na subfamília dos Lentiviridae e é uma Infecção Sexualmente Transmissível. Foi considerado positivo, aquele paciente diagnosticado no momento da admissão hospitalar. 4. Neoplasia – grupo de doenças que se caracteriza pela divisão celular contínua e descontrolada e pela capacidade de se disseminar e invadir outros órgãos. Foi considerado positivo, aquele paciente diagnosticado no momento da admissão hospitalar. 5. Epilepsia – é uma doença neurológica caracterizada por descargas elétricas anormais e excessivas no cérebro que são recorrentes e geram as crises epiléticas. Foi considerado positivo, aquele paciente diagnosticado no momento da admissão hospitalar. 6. Outras – presença de outras comorbidades não referidas anteriormente.	
--	---	--

Diagnóstico da arbovirose	Paciente confirmado com DENV, CHIKV ou ZIKV através de diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial.	(1) Vírus dengue (2) Vírus chikungunya (3) Vírus Zika
Coinfecção Vírus dengue	Paciente que foi confirmado com CHIKV ou ZIKV e que foi interrogada a presença ou ausência concomitante do diagnóstico de DENV.	(1) Não (2) Sim
Manifestações neurológicas	Sinais e sintomas clínicos causados por lesão ou disfunção do sistema nervoso. Mensurado no momento da admissão hospitalar.	(1) Rebaixamento do nível de consciência (2) Crise convulsiva (3) Mudança de comportamento (4) Alteração de deambulação (5) Alteração sensitiva (6) Desorientação (7) Perda de força em MMII (8) Perda de força em MMSS
Alteração no líquido	O LCR é definido como um fluído corporal estéril, incolor, encontrado no espaço subaracnóideo no cérebro e medula espinhal. Considerado como alterado aqueles pacientes que apresentaram valores discrepantes do valor de referência.	(1) Não (2) Sim (3) Sem registro
	Exame neurológico em que um médico encontrou uma causa para	

Exames de neuroimagem	investigar mais profundamente um paciente que teve ou pode ter uma doença neurológica. Mensurado através dos laudos emitidos pelo neurologista responsável de cada unidade hospitalar e transcritos para o formulário da pesquisa.	(1) Com alterações (2) Sem alterações (3) Sem registro
Diagnóstico neurológico	Diagnóstico emitido pelo neurologista das unidades hospitalares, através de exames físico, clínico e neuroimagem. Mensurado como não definido aqueles quadros que não foi possível o fechamento do diagnóstico.	(1) SGB (2) Encefalite (4) Mielite (5) Meningoencefalite (6) Não definido
Contagem de plaquetas e bioquímica	Quantificação de plaquetas no sangue e os exames bioquímicos. Foram mensurados apenas os exames de plaquetas, uréia e creatinina, pois apenas estes tinham os valores dos resultados em todos os pacientes.	(1) Plaquetas < 140.000 μL (2) Uréia > 40 mg/dL (3) Creatinina > 1.3 mg/dL (4) Sem registro
Tratamento	Terapêutica utilizada no tratamento dos quadros virais e neurológicos durante o internamento do paciente no hospital.	(1) Soro fisiológico (2) Antibiótico (3) Corticóide (4) Imunoglobulina (5) Plasmaférese (6) Nenhum

Duração do tratamento	Período em que o paciente foi submetido a tratamento durante o internamento hospitalar. Mensurado em dias.	(1) 0-5 (2) 6-10 (3) ≥ 11
-----------------------	---	--------------------------------------

Fonte: Autora (2020).

4.7 Operacionalização da pesquisa

4.7.1 Protocolos operacionais e definição dos instrumentos de investigação

Utilizamos os protocolos vigentes para definição de caso ou óbito por ZIKV, CHIKV e/ou DENV (BRASIL, 2016a), assim como os critérios para definição de neuroarboviroses (BRASIL, 2017a)). Seguindo as referências da literatura, definimos o instrumento para registro das informações que seriam coletadas de acordo com as variáveis definidas no estudo. Desta forma, definimos onde, o que e como iríamos obter a informação. O instrumento definido para coleta de dados foi: “FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DOS PACIENTES COM QUADROS NEUROLÓGICOS” (Apêndice A), com informações sobre: os dados gerais do paciente (contemplando informações sociodemográficas e epidemiológicas); dados clínicos da infecção viral sob suspeita; hipótese diagnóstica no atendimento; comorbidades relatadas; manifestações neurológicas relatadas; hipótese diagnóstica considerada como mais provável para o quadro neurológico; exames solicitados para a infecção viral prévia sob suspeita; exames laboratoriais realizados; tratamento; evolução e fechamento do caso; classificação final e campo de observações.

4.7.2 Métodos de coleta

Através de checagem dos prontuários dos pacientes admitidos por demanda espontânea nas unidades de saúde, foram selecionados os que atendessem a definição de caso suspeito de arbovirose e preenchessem os critérios de inclusão da pesquisa. Durante o período de internamento, a evolução dos pacientes foi acompanhada por meio do monitoramento dos prontuários e transcrição das informações para o formulário de coleta (Apêndice A). Os resultados laboratoriais referentes as arboviroses foram resgatados por meio do sistema: Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) realizado pelo LACEN/PE.

4.7.3 Diagnóstico clínico e laboratorial

4.7.3.1 Diagnóstico da arbovirose

O diagnóstico final para arboviroses levou em consideração os critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Para o diagnóstico clínico, foram observadas a apresentação das manifestações clínicas associadas a doença viral aguda, de acordo com os critérios para a definição de caso do MS para ZIKV, CHIKV ou DENV (BRASIL, 2016b; BRASIL 2017c). Também levou em consideração o contexto epidemiológico do paciente, ou seja, se na região onde morava houve caso confirmado por critério laboratorial.

Após a notificação dos casos suspeitos de arboviroses, as amostras de soro e LCR foram encaminhadas juntamente com as fichas epidemiológicas dos pacientes para o LACEN/PE que realizou o diagnóstico laboratorial específico por: a) RT-qPCR em LCR e soro, utilizando o kit [Qiamp Mini Elute Virus Spin da Qiagen (Brasil)], seguindo as instruções do fabricante; b) MAC-ELISA no LCR; c) ELISA comercial em soro, utilizando o kit [Euroimmun, Lübeck, Schleswig-Holstein, Germany] (MARTIN *et al.*, 2000; SANTIAGO *et al.*, 2013).

Os casos confirmados de ZIKV, CHIKV ou DENV foram aqueles que: atenderam à definição de caso e apresentaram sorologia (ELISA ou MAC-ELISA) ou RT-qPCR positiva em amostras de soro ou LCR. Consideramos a detecção de RNA viral e/ou anticorpo específico para-IgM no LCR como evidência de infecção recente do SNC (CERNY *et al.*, 2017).

Pacientes que evoluíram a óbito tiveram fragmentos de vísceras (baço, fígado, pulmão, cérebro e rins) encaminhado para o LACEN/PE para realização de biologia molecular e imunohistoquímica. Os óbitos foram discutidos por meio do “Comitê de discussão de óbitos suspeitos de arboviroses do estado de Pernambuco” promovido pela SES/PE, em que tínhamos o fechamento do óbito como: descartado, confirmado ou excluído (aqueles que não atendem aos critérios de definição de caso e é excluído do banco de notificação) por ZIKV, CHIKV e/ou DENV. Foram considerados óbitos por ZIKV, CHIKV e/ou DENV aqueles que atenderam a, no mínimo, dois dos seguintes critérios: 1) confirmados após discussão de óbito pela SES/PE; 2) confirmados por ELISA ou MAC-ELISA ou RT-qPCR de soro/LCR em vida; 3) RT-qPCR ou imunohistoquímica em vísceras positiva.

4.7.3.2 Diagnóstico de outras etiologias

Resultados de outras etiologias testadas foram resgatados do prontuário do paciente. Estes diagnósticos foram dados pelo próprio setor laboratorial do hospital envolvido ou no LACEN/PE, e incluía: sífilis, *Mycobacterium tuberculosis*, vírus do herpes tipos 1 e 2, citomegalovírus, Epstein Barr, HIV, toxoplasmose, neoplasias e doenças autoimunes.

4.7.3.3 Diagnóstico neurológico

Alteração neurológica foi definida como a presença de qualquer sinal e/ou sintoma neurológico, como: parestesia, paresia, plegia, neurites, tremores, vertigem/tontura, alteração de deambulação, alteração do nível de consciência (quantitativa ou qualitativa), convulsões, mudança de comportamento, alteração sensitiva, encefalopatia e encefalite. Os distúrbios neurológicos foram classificados com base em achados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem. A definição de um caso de SGB seguiu os critérios da Organização Pan-Americana de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b) e a definição de encefalite seguiu os critérios sugeridos pelo Consórcio International de Encefalite (VENKATESAN *et al.*, 2013).

Os critérios usados para definir as outras síndromes neurológicas foram: avaliação clínica, laudo emitido pelo neurologista de cada unidade hospitalar, análise do LCR e exames de neuroimagem (TC, RNM, RNMC, EEG e ENMG). Síndromes neurológicas que não puderam ser definidas pelo neurologista ou apresentou um número específico de casos foram agrupados como "outros", que incluiu: miosite, radiculopatias e diagnósticos indefinidos.

4.7.3.4 Líquor

A análise do LCR foi realizada quando houve indicação clínica, sem contraindicação para o procedimento (KNEEN; SOLOMON; APPLETON, 2002). Os valores de referência para punção lombar utilizados foram: Aspecto – límpido; cor - incolor; número de células - até 5 células/mm³; hemácias: 0, proteínas: 15-45 mg/dL, glicose: 60-80 mg/dL (URBANITS, 2004). A análise dos resultados obtidos no exame do LCR foi sempre feita em conjunto com a clínica e tendo como base a sintomatologia apresentada pelo paciente.

4.7.3.5 Hemograma e bioquímica

Foram resgatados resultados de hemograma e bioquímica realizados pelos laboratórios dos hospitais envolvidos. Apenas os resultados de plaquetas, uréia e creatinina estavam registrados em todos os pacientes avaliados. Os valores de referência considerados foram: plaquetas - 140.000 a 450.000 mm³ (DACIE; LEWIS, 2017); uréia - 20 a 40 mg/dL (MUNTNER *et al.*, 2005); creatinina: 0,6 a 1,3 mg/dL (ABENSUR, 2011).

4.7.4 Processamento dos dados

Os dados após coletados foram digitados num banco de dados construído em uma planilha do Excel - 2019, após revisão dos formulários pelo pesquisador principal e digitados com dupla entrada de dados, onde foram comparadas as digitações, para minimizar erros. Após a correção dos erros, foi realizada uma análise de consistência dos dados para minimizar possíveis erros de preenchimento do formulário. As correções pertinentes à validação da digitação e análise de consistência foram realizadas pelo pesquisador principal.

4.7.5 Análise estatística

Para seleção da amostra foi utilizado amostragem não probabilística por conveniência. Os grupos expostos aos arbovírus foram comparados de acordo com características epidemiológicas, clínicas, neurológicas e terapêuticas pelo teste não paramétrico Qui-quadrado de Pearson para a comparação de proporções, e o Kruskal-Wallis na comparação das medianas. Foi aplicado o teste de normalidade Komogorov-Smirnov, no qual nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal. Para análise de sobrevida, curvas de Kaplan-Meier foram apresentadas para cada exposição a arbovírus, e as taxas de mortalidade foi estimada em 100 pessoas-dia. A Hazard Ratio (HR) foi mensurada com um intervalo de confiança de 95%. O teste de log-rank foi aplicado para comparar as funções de sobrevida. A significância estatística adotada foi de 5% ($p < 0,05$) e $p < 0,001$ para a classificação do log. O software estatístico usado na análise foi o Stata (versão 14.0, StataCorp, College Station, Texas, EUA).

4.7.6 Limitações metodológicas

Foi instituída pela SES/PE a “Vigilância Sentinela de Doenças neuroinvasivas por Arbovírus” em maio de 2016, apenas a partir deste momento tínhamos a obrigatoriedade da notificação dos casos. Entretanto, os Núcleos de Epidemiologia dos hospitais envolvidos ainda

não tinham uma vigilância epidemiológica estruturada para notificação oportuna destes casos, e muitas vezes a demanda de recursos humanos era insuficiente. Logo, a notificação inicial era subestimada, o que exigiu a busca ativa de casos nos três hospitais envolvidos na pesquisa, bem como uma análise retrospectiva de possíveis casos neurológicos associados as arboviroses.

Outro fator limitante diz respeito ao diagnóstico laboratorial, visto que a demanda cresceu acima do esperado em um curto período de tempo, havendo em alguns momentos diminuição de kits para diagnóstico e priorização de casos graves, o que tornou o diagnóstico tardio. Em alguns casos de 2015 e 2016 não eram solicitados pela Unidade de Saúde teste para ZIKV, o que possibilitou uma limitação para o diagnóstico de ZIKV em alguns pacientes da pesquisa.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, pelo parecer número CAAE nº 55508216.0.0000.5208 (Anexo A). A SES/PE aprovou o resgate das informações epidemiológicas e resultados laboratoriais dos arbovírus, através do acesso aos sistemas de informação e banco de dados das notificações hospitalares dos casos suspeitos (Anexo B). A análise dos prontuários foi realizada mediante autorização pelos diretores dos hospitais envolvidos na pesquisa (Anexo C e D). Foi assegurado também que os dados pessoais e resultados dos exames dos pacientes fossem confidenciais e utilizados apenas para fins científicos, de forma que não permitisse a identificação dos participantes da pesquisa. Este estudo não apresentou conflitos de interesse.

Os dados coletados nesta pesquisa referentes aos formulários aplicados ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora no endereço AV. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Departamento de Medicina Tropical do CCS/UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n cidade Universitária - Recife/PE - 50.670.901, pelo período mínimo de 5 anos.

6 RESULTADOS

Os dados obtidos a partir deste estudo resultaram em três artigos, dois publicados e um submetido, apresentados no seguimento abaixo. Os artigos 1 e 2 foram publicados na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Apêndice B e C). O artigo 3 foi submetido ao The Journal of Infectious in Developing Countries (Anexo E).

6.1 Artigo 1 - Análise de sobrevida em síndromes neurológicas não congênicas decorrentes de infecções por vírus dengue, chikungunya e Zika no Nordeste do Brasil

Resumo

O Nordeste do Brasil vivenciou uma tríplice epidemia, com a circulação simultânea do vírus da dengue (DENV), do vírus da chikungunya (CHIKV) e do Zika vírus (ZIKV), o que pode ter contribuído para o aumento observado nesta região de formas atípicas e óbitos. Diante desse fato, distúrbios neurológicos não congênicos relacionados as arboviroses foram comparados com aqueles diagnosticados com outras etiologias, para avaliar as taxas de mortalidade e sobrevida de pacientes internados em hospitais de referência em neurologia do estado de Pernambuco, no período de 2015 a 2018. Amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano foram coletadas e testadas por meio de ensaios moleculares e sorológicos. Os grupos de exposição ao arbovírus foram comparados para características epidemiológicas, clínicas e neurológicas com o teste qui-quadrado de Pearson. Para a sobrevida foram utilizados os testes Kaplan-Meier e Hazard Ratio (HR), com intervalo de confiança de 95% (IC). A encefalite e a encefalomielite foram mais frequentes em arboviroses, enquanto a mielite predominou nos distúrbios neurológicos por outras etiologias. A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi distribuída similarmente entre os grupos. A exposição a um dos arbovírus causou um aumento de seis vezes no risco de morte (HR: 6,37; IC: 2,91 - 13,9). Dentre os arbovírus, a infecção (DENV/CHIKV) aumentou o risco de morte em nove vezes (HR: 9,07; IC: 3,67 - 22,4). A curva de sobrevida indica que ter algum arbovírus diminuiu a probabilidade de sobrevida em comparação com aqueles diagnosticados com outras etiologias (Log-Rank: $p < 0.001$). Nesse cenário, as manifestações neurológicas de DENV, CHIKV e ZIKV têm potencial para aumentar mortalidade e diminuir a sobrevida, e infecção concomitante (DENV/CHIKV) é um fator agravante na redução da probabilidade de sobrevida quando comparado à monoinfecção.

Palavras chave: Arboviroses neuroinvasivas; Manifestações neurológicas; Log-rank e Sobrevida.

Introdução

Infecções por arbovírus emergentes são generalizadas em todo o mundo, causando graves alterações sistêmicas e neurológicas, distúrbios que são mediados por fatores virais ou imunológicos¹. Na Polinésia Francesa e na Índia, há relatos de casos relacionados à Síndrome de Guillain Barré (SGB) e outros distúrbios neurológicos ligados ao ZIKV, enquanto CHIKV e DENV estão associados a casos de encefalite e meningoencefalite com sequelas e mortes^{2,3}. Em uma coorte na Ilha da Reunião, há relato de uma taxa de mortalidade por encefalite de 16,6% associada ao CHIKV, incluindo uma proporção de crianças que receberam alta com sequelas persistentes, estimada entre 30% e 45%⁴.

No Brasil, há poucos estudos que associam distúrbios neurológicos à mortalidade por arbovírus⁵. No entanto, há uma série de casos que descrevem uma alta frequência de morte⁶. Diante deste cenário, o estado de Pernambuco, no Nordeste do Brasil, vivenciou uma tríplice epidemia com casos confirmados de doenças arbovirais neuroinvasivas por DENV, ZIKV em 2015 e, posteriormente, CHIKV em 2016⁷. Um estudo com 41 casos em Pernambuco relatou associação de encefalite, SGB e mielite com DENV⁸, bem como uma coorte de 6 pacientes diagnosticados com encefalomielite disseminada relacionada ao ZIKV (2) e SGB (4) em que os pacientes tinham disfunção motora, baixa acuidade visual e declínio cognitivo⁹.

Assim, determinar os fatores de risco e a evolução das formas atípicas das arboviroses é um grande desafio, uma vez que o diagnóstico diferencial entre as três arboviroses apresenta dificuldades e o manejo clínico não é bem estabelecido. Neste estudo, descrevemos distúrbios neurológicos não congênitos relacionados ao DENV, CHIKV e ZIKV, analisando as características clínico-epidemiológicas, fatores de risco relacionados ao óbito e a sobrevida de pacientes hospitalizados em comparação com sobrevida de pacientes sem arbovírus, em 3 hospitais de referência de neurologia no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte com componentes prospectivos e retrospectivos, monitorando pacientes atendidos em três hospitais de referência no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, de 2015 a 2018, para avaliar fatores de risco, características

epidemiológicas, clínicas e neurológicas até à evolução para a alta, sequela ou morte. A coorte prospectiva começou em 2016 e se estendeu até 2018. Os pacientes hospitalizados em 2015 foram incluídos e avaliados retrospectivamente por meio da análise de prontuários e descrição de exames neurológicos.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com sintomas compatíveis com SGB, mielite, encefalite, meningoencefalite ou outras síndromes centrais ou periféricas com início agudo, apresentando nos últimos 90 dias, três ou mais dos seguintes sintomas: febre, náuseas/vômitos, erupção cutânea, mialgia, dor de cabeça, dor retroorbital, petéquias ou leucopenia. Os critérios de exclusão foram: crianças menores de um ano e indivíduos com história de doença neurológica crônica ou sintomas provavelmente relacionados a outras causas plausíveis, tais como: infecção bacteriana, doença vascular, trauma, intoxicação e doenças metabólicas. A população do estudo foi selecionada por meio da demanda espontânea de pacientes internados em hospitais de neurologia de referência no estado de Pernambuco.

Todos os pacientes internados com suspeita clínica de síndrome neurológica aguda foram incluídos. Após a análise dos testes de RT-PCR e testes sorológicos em LCR e sangue, os pacientes foram diagnosticados com infecção por neuroarbovírus ou outra etiologia (grupo de comparação). Para os propósitos deste estudo foram considerados como casos suspeitos/confirmados de DENV, CHIKV ou ZIKV aqueles que atenderam à definição de caso e óbito de acordo com os protocolos do Ministério da Saúde^{10,11} e apresentaram sorologia imunoglobulina M/Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (IgM/ELISA) ou reação positiva em cadeia da transcriptase reversa (RT-PCR) em amostras de soro ou líquido cefalorraquidiano (LCR), enquanto mortes foram confirmadas por RT-PCR ou imuno-histoquímica visceral positiva, de acordo com o protocolo laboratorial^{12,13,14,15}.

Os distúrbios neurológicos foram classificados com base nos achados clínicos, laboratoriais e de imagem. A definição de um caso SGB seguiu os critérios da Organização Pan-americana da Saúde¹⁶ e a definição de casos de encefalite seguiu os critérios sugeridos pelo Consórcio Internacional de Encefalite¹⁷. Os critérios utilizados para definir os demais distúrbios neurológicos foram: avaliação clínica, laudo emitido pelo neurologista de cada unidade hospitalar, análise do LCR e exames de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio). Síndromes neurológicas que não puderam ser definidas pelo neurologista ou apresentaram um número específico de casos foram agrupados como "outros", que incluíram: miosite, radiculopatias e diagnósticos indefinidos. O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - CAAE Nº. 55508216.0.0000.5208.

Os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e neurológicos foram coletados dos prontuários dos pacientes e transcritos para formulários padronizados pelo pesquisador responsável. As comorbidades e manifestações neurológicas mais prevalentes foram apresentadas no componente descritivo, que avaliou a duração dos sintomas neurológicos e listou os principais distúrbios neurológicos. Na etapa analítica, os grupos de exposição ao arbovírus foram comparados por características epidemiológicas, clínicas e neurológicas com o teste qui-quadrado de Pearson na comparação de proporções e o teste de Kruskal-Wallis na comparação de medianas. Foi aplicado o teste de normalidade de Komogorov-Smirnov, no qual nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal. Na análise de sobrevida, as curvas de Kaplan-Meier foram apresentadas para cada exposição ao arbovírus e as taxas de mortalidade foram estimadas em 100 pessoas-dia, bem como a medida de risco da HR com intervalo de confiança de 95%. O teste log-rank foi aplicado para comparar as funções de sobrevida. A significância estatística adotada foi de 5% ($p < 0,05$) e $p < 0,001$ para o log rank. O software estatístico utilizado na análise foi o STATA 14.0.

Resultados

Um total de 141 pacientes com distúrbios neurológicos atenderam aos critérios de inclusão, sendo 93 (66%) associados aos arbovírus, de acordo com o resultado laboratorial (IgM ou RT-PCR) no líquido cefalorraquidiano ou no sangue (Tabela 1), e 48 (34%) com outras etiologias: 18 citomegalovírus (CMV), 10 herpes simples e 20 sem diagnóstico definido. A maioria dos casos de arbovirose, totalizando 55 (59,1%), associou-se ao CHIKV, seguido por 18 (19,3%) casos de DENV e 16 (17,2%) casos de DENV/CHIK. Apenas 33 (23,4%) foram testados para ZIKV (4 positivos e 29 negativos). O perfil epidemiológico, clínico e neurológico está descrito na Tabela 2. Em relação à idade, observou-se que os pacientes com DENV e DENV/CHIKV eram mais jovens quando comparados com CHIKV, ZIKV e outras etiologias ($p < 0,05$). As manifestações clínicas mais prevalentes antes do distúrbio neurológico foram febre, mialgia e cefaleia para os 3 arbovírus, com destaque para artralgia intensa em pacientes com CHIKV (58,2%) e DENV/CHIKV. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão e diabetes em pacientes com e sem arbovírus.

Em termos de manifestações neurológicas, a redução do nível de consciência foi mais frequente nos arbovírus do que nos pacientes com outras etiologias ($p < 0,05$) e a desorientação foi mais prevalente nos pacientes com CHIKV e na coinfeção DENV/CHIKV ($p < 0,05$). A perda de força nos membros inferiores e as alterações na deambulação apresentaram

prevalência semelhante nos grupos. A duração mediana dos sintomas neurológicos foi superior a 10 dias para todos grupos, sem diferenças entre eles. Em relação aos distúrbios neurológicos, a SGB apresentou distribuição de frequência semelhante entre os grupos, com cerca de um quarto dos casos em cada grupo. Dos casos de SGB associados a algum arbovírus ($n = 24$), obtivemos $n = 8$ (33,3%) casos que não receberam imunoglobulina IV. A encefalite foi mais frequente nos casos de CHIKV e DENV. Dentre os pacientes com CHIKV, predominaram SGB (29,1%) e encefalite (21,8%).

A taxa de mortalidade estimada para meningoencefalite foi em torno de 3,5 por 100 pessoa/dia, e para mielite 2,5 por 100 pessoa/dia, enquanto para SGB foi 1,8 por 100 pessoa/dia e em mielite, 0,5 por 100 pessoa/dia. Embora o gráfico sugira maiores taxas de mortalidade em meningoencefalite e encefalite, os intervalos de confiança se sobrepuseram em relação a outros distúrbios neurológicos e SGB, no entanto, uma diferença significativa foi observada quando comparada à taxa de mortalidade estimada em mielite (Figura 1).

A taxa de mortalidade no grupo com outra etiologia foi de 0,3 (0,1 - 0,5) por 100 pessoas/dia, enquanto nos pacientes expostos ao DENV - 1,1 (0,7-2,0); CHIKV 2,0 (1,5-2,8), DENV/CHIKV 2,6 (1,6-4,3) e ZIKV 1,0 (0,3-3,2). Ao considerar a exposição a algum arbovírus, a taxa de mortalidade foi de 1,8 (1,4 - 2,3) por 100 pessoas/dia. O cálculo de HR ajustado demonstrou que o risco de morte do paciente foi 6,46 (2,91 - 14,3) vezes maior ($p < 0,001$) naqueles expostos a algum arbovírus. E entre os arbovírus, o risco de morte por concomitância de infecção (DENV/CHIKV) foi 9,47 (3,80 - 23,6) vezes maior quando comparado àqueles não diagnosticados com arbovírus ($p < 0,001$) (Tabela 3).

A curva de sobrevida indica que ter algum arbovírus diminui a probabilidade de sobrevida em comparação com aqueles diagnosticados com distúrbio neurológico por outras etiologias (Log-Rank: $p < 0,001$) (Figura 2). As curvas de sobrevida dos arbovírus são semelhantes, não apresentando diferença significativa (Log-Rank: $p = 0,464$) (Figura 3),

Discussão

Nossos dados demonstraram que os distúrbios neurológicos relacionados aos arbovírus apresentaram maior frequência de redução dos níveis de consciência e desorientação do que aqueles não relacionados aos arbovírus. Encefalite e encefalomielite foram mais frequentes em arboviroses, enquanto mielite predominou em distúrbios neurológicos por outras etiologias. A ocorrência de SGB foi semelhante entre os grupos, cerca de um quarto para todas as etiologias. O CMV foi a etiologia mais prevalente no grupo não-arboviral. Esses dados

corroboram os achados da literatura que demonstram a importância deste vírus como uma infecção viral antecedente associada a síndromes neurológicas, em particular a SGB^{18,19}.

A taxa de mortalidade foi maior nos distúrbios neurológicos relacionados aos arbovírus e a probabilidade de morte entre os pacientes com arbovírus neuroinvasivo foi 6 vezes maior do que em pacientes com outras etiologias, e foi ainda maior (9 vezes) na coinfeção DENV/CHIKV. A análise de sobrevida confirma a menor probabilidade de sobrevida de pacientes com complicações neurológicas por arbovírus. Uma comparação das curvas de sobrevida de diferentes arboviroses demonstrou que não houve diferença entre elas.

No presente estudo, os pacientes diagnosticados com DENV foram mais jovens, enquanto os casos neurológicos de CHIKV ocorreram na faixa etária mais avançada, corroborando com relatos na literatura, onde 64,52% dos indivíduos acometidos com CHIKV têm idade entre 50 e 69 anos²⁰. A infecção pode resultar em redução da expectativa de vida em idosos com CHIKV, como demonstrado em estudo anterior, o que enfatiza a importância do monitoramento da progressão da doença nesses casos²¹.

Complicações neurológicas foram relatadas como responsáveis por até 25% dos casos atípicos e até 60% dos casos atípicos graves de infecção por CHIKV, e incluem vários distúrbios como encefalite, neurite óptica, mieloradiculite e SGB^{6,22}. Em nosso estudo, observamos que as complicações neurológicas mais frequentes em pacientes com CHIKV foram SGB, encefalite e meningoencefalite, e uma alta proporção de óbitos, conforme relatado por vários outros autores, sugerindo que essas complicações podem ser mais graves do que reconhecido^{22,23,24}.

Os casos de chikungunya destacaram-se com alta morbidade, mortalidade e incidência de doenças graves, incluindo encefalite e meningoencefalite. Por outro lado, não obtivemos casos de encefalite confirmados por outras etiologias do nosso grupo. Isso corrobora a situação epidemiológica vivida em Pernambuco nesse período e a conscientização dos hospitais e do Laboratório Central de Pernambuco (LACEN /PE) nas notificações e na coleta de exames de casos suspeitos de arbovírus, contribuindo assim para um aumento no diagnóstico de casos no estado. Antes do período epidêmico, as síndromes neurológicas eram menos expressivas do que aquelas que relatamos.

Obtivemos um elevado número de óbitos, chegando a 73,1% em pacientes com sintomas neurológicos associados ao arbovírus, 67,3% no CHIKV, 93,7% na co-infecção DENV/CHIKV, contra 14,6% em sintomas neurológicos não relacionados ao arbovírus. A taxa de mortalidade por infecção por CHIKV em pacientes ambulatoriais é em torno de 1 em 1000 casos ou menos. No entanto, ao analisar a situação em ambiente hospitalar, observamos outro

comportamento da doença. Nas Ilhas da Reunião, os autores descreveram a evolução de 610 pacientes hospitalizados com CHIKV, obtendo 10,6% de mortalidade e 36,4% de morbidade grave, enquanto outro estudo na Índia relatou 28% de mortalidade²⁶. No entanto, esses autores descrevem a mortalidade entre todos os pacientes diagnosticados com CHIKV e não discriminam a mortalidade por distúrbios neurológicos. Considerando que a forma neurológica está entre as mais graves, é provável que a mortalidade teria sido maior se os autores tivessem selecionado apenas pacientes com síndromes neurológicas, como realizado em nosso estudo. Nossa região estava passando por uma tripla epidemia, o que reforça a hipótese das altas taxas de mortalidade mostradas em nossos pacientes, tanto que obtivemos uma alta taxa de mortalidade entre os 16 casos confirmados com co-infecção por DENV/CHIK (17,2%). Outra justificativa seria o fato de os locais do estudo serem hospitais públicos de referência para neurologia, sendo possível que os casos mais graves fossem encaminhados indicando um acesso tardio ao sistema de saúde. Também podemos justificar a diferença pelo fato de termos monitorado os pacientes por até 6 meses, uma vez que os distúrbios neurológicos persistem por longos períodos devido às suas complicações tardias.

Diferentemente de nossos achados, um estudo caso-controle realizado na Bahia, Nordeste do Brasil, indicou que a SGB estava fortemente associada ao ZIKV, com uma taxa de mortalidade de 6% neste grupo de estudo, sugerindo que a infecção prévia pelo ZIKV pode resultar em complicações neurológicas graves²⁷. Observamos elevada proporção de pacientes com infecção prévia por CHIKV associada a SGB, corroborando os achados de um estudo realizado em outro estado do nordeste do Brasil²⁸. Assim, apresentar SGB não indica necessariamente uma associação com o ZIKV. Isto deve ser investigado dentro do contexto epidemiológico vivenciado no local. Além disso, nosso achado de SGB diagnosticado com outras etiologias corrobora os achados de outros autores, que enfatizaram a importância do diagnóstico diferencial para outras etiologias, como citomegalovírus, Epstein-Barr e herpes simplex²⁹.

Em termos de coinfeção, nos últimos anos tem havido relatos de altas taxas de coinfeção DENV/CHIKV na Índia³⁰. A coinfeção CHIKV também foi relatada com DENV e ZIKV na Colômbia e Equador^{31,32}. Há também uma série de casos de infecção por arbovírus combinado no Rio de Janeiro, Brasil, porém, houve poucos dados sobre complicações neurológicas⁵. Em um estudo de caso de manifestações neurológicas em pacientes com SGB em Pernambuco, apenas 6,7% apresentaram infecção prévia por DENV/CHIKV relatada e esses casos não evoluíram para morte⁷. Entretanto, estudos têm demonstrado que indivíduos com coinfeção parecem apresentar maior probabilidade de complicações e maior risco de morte do

que aqueles com monoinfecção^{33,34}. Corroborando esses dados, nosso estudo revelou que a coinfecção DENV/CHIKV demonstrou maior probabilidade de morte. O fato de muitos de nossos pacientes apresentarem evidências de infecção dupla pode indicar que as infecções combinadas são responsáveis por doenças graves, como observado em outros contextos³¹. Esses dados são significativos, uma vez que não há tratamento específico para essas infecções, embora a detecção precoce e o acesso oportuno ao atendimento médico diminuam a taxa de mortalidade.

Nossos resultados devem ser interpretados no contexto das limitações do estudo, uma vez que nem todos os pacientes foram testados para ZIKV, devido a limitações no diagnóstico laboratorial no momento do desenvolvimento da pesquisa. Em nossos pacientes com evidências de infecções concomitantes (DENV/CHIKV), não está claro se a doença neurológica foi causada por um arbovírus ou outro, ou uma combinação dos dois. Além disso, apesar do uso de ferramentas avançadas de diagnóstico laboratorial, o diagnóstico etiológico é alcançado em menos de 50% das infecções virais presumidas no sistema nervoso central^{32,35}, corroborando a razão de etiologia indefinida de 41,6% encontrada em nosso grupo de casos não identificados como relacionados a arbovírus.

Em resumo, distúrbios neurológicos relacionados às infecções por DENV, CHIKV e ZIKV demonstraram o potencial de aumentar a mortalidade e diminuir a sobrevida, e a infecção concomitante (DENV/CHIKV) foi um fator agravante na redução da probabilidade de sobrevida em comparação à monoinfecção. A vigilância e o manejo clínico devem ser reforçados nos pacientes com arbovírus anteriores ou concomitantes, seguidos de manifestações neurológicas como redução do nível de consciência e desorientação, uma vez que estes pacientes podem agravar e progredir para formas graves e morte.

Referências

1. Palaux G, Gaüzere BA, Jaureguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:319-27;
2. Bonifay T, Prince C, Neyra C, Demar M, Rousset D, Kallel H, et al. Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. *PLoS ONE.* 2018; 13:1-13;
3. Taraphdar D, Roy BK, Chatterjee S. Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. *Indian J Med Microbio.* 2015; 33:153-6;

4. Gerardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, et al. Chikungunya virus–associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005–2009. *Neurology*. 2016; 86:94-102;
5. Mehta R, Soares CN, Medialdea-Carrera R, Ellul M, da Silva MTT, Rosala-Hallas A, et al. The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: A case series. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12: 1-19;
6. Vieira MADCES, Costa CHN, Linhares ADC, Borba AS, Henriques DF, Silva EVPD, et al. Potential role of dengue virus, chikungunya virus and Zika virus in neurological diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018; 113:6;
7. Oliveira JA, Firmino MFF, Cavalcanti DBA. Guillain-Barré syndrome associated with arboviruses in the state of Pernambuco in 2016. *Fisioter Mov*. 2019; 32:1-10;
8. Ferreira MLB, Cavalcanti CG, Coelho CA, Mesquita SD. Neurological manifestations of dengue: study of 41 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:488-493;
9. Ferreira MLB. Neurologic manifestations of arboviruses in the epidemic of Pernambuco, Brazil. *Neurology*. 2016; 87:20–5 DOI: 10.1212/WNL.000000000000278;
10. Brazil. Ministry of Health. Secretariat of Health Surveillance. Department of Surveillance of Communicable Diseases. Dengue: diagnosis and clinical handling: Adult and Child. Brasília/DF; 2016. [cited 2019 dez 10]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>;
11. Brazil. Ministry of Health. Secretariat of Health Surveillance. Department of Surveillance of Communicable Diseases. Chikungunya: Clinical Management. Brasília/DF; 2017. [cited 2019 dez 10]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf
12. Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked Immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:1823-6;
13. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties os Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1232-9;

14. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Velez JO, Lambert AJ, et al. Chikungunya virus in US travellers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13: 764-7;
15. Santiago GA, Vergne E, Quiles Y, Cosme J, Vazquez J, Medina JF, et al. Analytical and clinical performance of CDC real time RT-PCR assay for detection and typing of dengue virus. *Negl Trop Dis.* 2013 7(7);
16. World Health Organization - WHO. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. Interim guidance. Gêneva;2016. [cited 2019 dez 15]. Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>;
17. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1114-28;
18. Shahriar N, Zahra V, Maryam SG, Ali AA, Soheil N. The role of cytomegalovirus, Haemophilus influenzae and Epstein Barr virus in Guillain Barre syndrome. *Acta Med Iran.* 2013; 13:372-6;
19. Carlotta S, Alessandro I, Grazia G, Daniele F, Gianna B, Francesco P, et al. CMV-associated axonal sensory-motor Guillain-Barré syndrome in a child: Case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neur.* 2016; 20:168-75;
20. Kohler LIA, Azevedo J, Lima MA, Marinho RA, Souza LJ. Epidemiologic profile of patients with subacute and chronic Chikungunya infection Evolution. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2018; 16:13-7;
21. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:942-8;
22. Cerny T, Schwarz M, Schwarz U, Lemant J, Gérarin P, Keller E. The range of neurological complications in chikungunya fever. *Neuro critic Care.* 2017; 27: 447-57;
23. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikah P, Sahar SS, Morey SH, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurology India.* 2009; 57:177-80;
24. Agarwal A, Vibha D, Srivastava AK, Shukla G, Prasad K. Guillain-Barre syndrome complicating chikungunya virus infection. *J Neurovirol.* 2017; 23:504-7;

25. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137: 534-41;
26. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah SV, et al. Systemic involvement and fatalities during Chikungunya epidemic in India. *J Clin Virol.* 2009; 46:145-9;
27. Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. Increased rates of Guillain-Barre syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: 1-13;
28. Aline MBM, Fernanda MMC, Danielle LM, Cleonísio LR, Alvina CF, Claudio SP, et al. High proportion of Guillain-Barré syndrome associated with chikungunya in Northeast Brazil. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: 1-4;
29. Bastos MS, Lessa N, Naveca FG, Monte RL, Braga WS, Figueiredo LT, et al. Detection of herpesvirus, enterovirus and arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the western Brazilian Amazon. *J Med Virol.* 2014; 86: 1522-7;
30. Saswat T, Kumar A, Kumar S, Mamidi P, Muduli S, Debata NK, et al. High rates of co-infection of dengue and Chikungunya virus in Odisha and Maharashtra, India during 2013. *Infect Genet Evol.* 2015; 35:134–41;
31. Mallewa M, Vallely P, Faragher B, Banda D, Klapper P, Mukaka M, et al. Viral CNS infections in children from a malaria-endemic area of Malawi: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2013; 1:153–60;
32. Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, Tesh LD, Quidley AM, Kothari R, et al. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017; 9: 1-12;
33. Moller-Tank S, Kondratowicz AS, Davey RA, Rennert PD, Maury W. Role of the phosphatidylserine receptor TIM-1 in enveloped-virus entry. *J Virol.* 2013; 87:8327–41;
34. Gandhi BS, Kulkarni K, Godbole M, Dole SS, Kapur S, Satpathy P, et al. Dengue and Chikungunya coinfection associated with more severe clinical disease than mono-infection. *Int J Healthc Biomed Res.* 2015; 3:117–123;

35. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults - Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012; 64: 347-73.

Tabela 1 – Resultados laboratoriais positivos (IgM ou RT-PCR) para vírus dengue (DENV), vírus chikungunya (CHIKV) e Zika vírus (ZIKV) em líquido ou sangue, de acordo com o diagnóstico da síndrome neurológica (n = 93).

Síndrome Neurológica	CHIKV positivo (n=55)		DENV positivo (n=18)		DENV/CHIK positivo (n=16)		ZIKV positivo (n=4)	
	IgM	RT-PCR	IgM	RT-PCR	IgM	RT-PCR	IgM	RT-PCR
<i>SGB</i> ¹	5(9%)	11(20%)	2(11.1%)	1(5.5%)	4(25%)	-	-	1(25%)
<i>Encefalite</i>	6(10.9%)	6(10.9%)	2(11.1%)	2(11.1%)	1(6.25%)	1(6.25%)	-	-
<i>Mielite</i>	2(3.6%)	1(1.8%)	3(16.6%)	-	2(12.5%)	-	-	1(25%)
<i>Meningoencefalite</i>	-	6(10.9%)	-	-	2(12.5%)	1(6.25%)	-	-
<i>Outros</i> ²	7(12.7%)	11(20%)	4(22.2%)	4(22.2%)	2(12.5%)	3(18.7%)	-	2(50%)
Total	20(36.4%)	35 (63.6%)	11(61.1%)	7(38.9%)	11(68.8%)	5(31.2%)	-	4(100%)

Fonte: Autora (2020).

¹: Síndrome de Guillain-Barré

²: Miosites, radiculopatias e diagnóstico indefinido.

Tabela 2 - Características epidemiológicas, clínicas e neurológicas dos pacientes com quadro neurológico não bacteriano segundo diagnóstico etiológico.

Características	Outra etiologia (n = 48)	Chikungunya (n = 55)	Dengue (n = 18)	Dengue e chikungunya (n = 16)	Zika (n = 4)	p-valor
Idade^b	43 (17; 63)	63 (42; 74)	19 (3; 43)	28 (17; 50)	56 (49; 61)	0,002^a
Sexo: Feminino	24 (50,0%)	24 (43,6%)	8 (44,4%)	11 (68,7%)	3 (75,0%)	0,360
Procedência						
<i>Recife</i>	9 (18,8%)	13 (23,6%)	3 (16,7%)	9 (56,2%)	0 (0%)	0,036^a
<i>RMR</i>	23 (47,9%)	14 (25,5%)	7 (38,9%)	4 (25,0%)	2 (50,0%)	
<i>Interior</i>	16 (33,3%)	28 (50,9%)	8 (44,4%)	3 (18,7%)	2 (50,0%)	
Duração internamento (dias)^b	13 (7; 24)	15 (7; 23)	11 (4; 23)	11 (7; 34)	8 (1; 16)	0,828
Sintomas						
<i>Febre</i>	40 (85,1%)	51 (92,7%)	18 (100%)	12 (75,0%)	4 (100%)	0,123 ^c
<i>Mialgia</i>	27 (56,2%)	32 (58,2%)	13 (72,2%)	7 (43,7%)	2 (50,0%)	0,563
<i>Cefaléia</i>	26 (54,2%)	25 (45,5%)	6 (33,3%)	9 (56,2%)	1 (25,0%)	0,448
<i>Artralgia Intensa</i>	15 (31,2%)	32 (58,2%)	4 (22,2%)	9 (56,2%)	3 (75,0%)	0,053 ^c
Comorbidades						
<i>HAS</i>	16 (33,3%)	22 (40,0%)	4 (22,2%)	5 (31,2%)	2 (50,0%)	0,663 ^c
<i>Diabetes</i>	6 (12,5%)	12 (21,8%)	2 (11,1%)	2 (2,7%)	2 (50,0%)	0,275 ^c
Manifestações neurológicas						
<i>Perda de força MMII</i>	30 (62,5%)	29 (52,7%)	9 (50,0%)	12 (75,0%)	2 (50,0%)	0,477
<i>Alteração deambulação</i>	25 (52,1%)	20 (36,4%)	7 (38,9%)	7 (43,7%)	1 (25,0%)	0,516
<i>Rebaixamento consciência</i>	13 (27,1%)	31 (56,4%)	9 (50,0%)	7 (43,5%)	2 (50,0%)	0,040^{ac}
<i>Desorientação</i>	7 (14,6%)	27 (49,1%)	3 (16,7%)	5 (31,2%)	0 (0%)	0,001^c
<i>Alteração sensitiva</i>	6 (12,5%)	6 (10,9%)	3 (16,7%)	3 (18,7%)	3 (75,0%)	0,042^{ac}
Duração dos sintomas neurológicos (dias)^b	19 (7; 34)	14 (6; 28)	13 (6; 40)	13 (9; 41)	17 (3; 33)	0,765
Tempo início dos sintomas e quadro neurológicos (dias)^b	7 (3; 32)	6 (3; 16)	10 (3; 17)	4,5 (2,5; 6)	37 (3; 105)	0,446
Quadro neurológico						
<i>Mielite</i>	10 (20,8%)	3 (5,4%)	3 (16,7%)	2 (12,5%)	1 (25,0%)	0,039^c
<i>SGB</i>	13 (27,1%)	16 (29,1%)	3 (16,7%)	4 (25,0%)	1 (25,0%)	
<i>Encefalite</i>	0 (0%)	12 (21,8%)	4 (22,2%)	2 (12,5%)	0 (0%)	
<i>Meningoencefalite</i>	1 (2,1%)	6 (10,9%)	0 (0%)	3 (18,7%)	0 (0%)	
<i>Outros</i>	24 (50,0%)	18 (32,7%)	8 (44,4%)	5 (31,2%)	2 (50,0%)	

Fonte: Autora (2020).

^aDiferença estatisticamente significativa; ^bMediana (P₂₅; P₇₅); ^cTeste exato de Fischer.

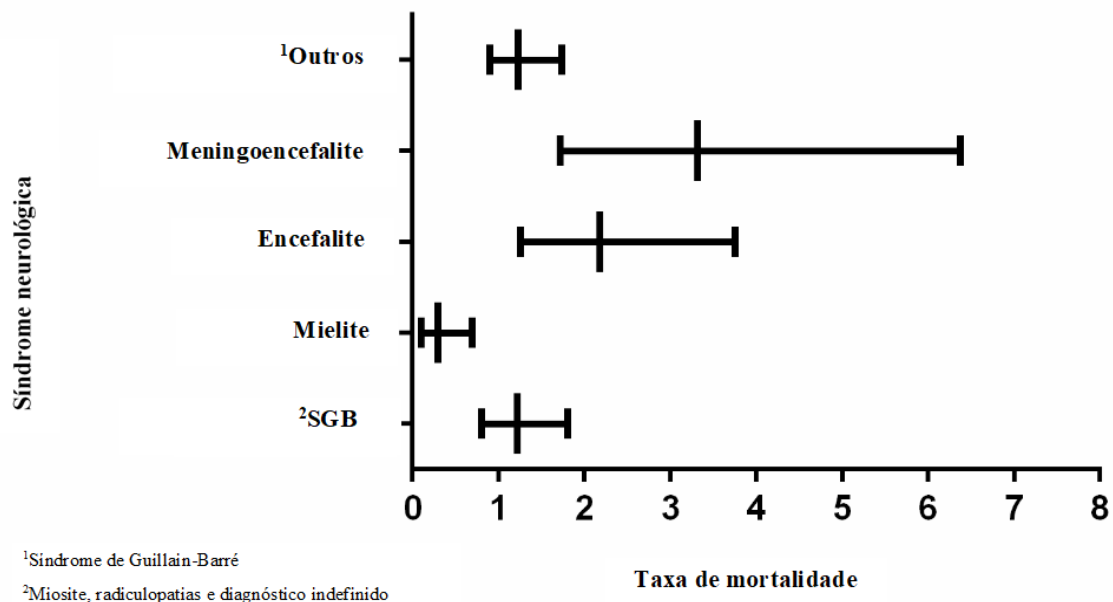
Tabela 3 -Taxa de mortalidade e Hazard Ratio dos óbitos dos pacientes com quadros neurológicos de acordo com o diagnóstico etiológico.

Diagnóstico	Número de óbitos	Taxa de mortalidade (100 pessoas/dia)	HR _{ajustado} (IC 95%)	p-valor
Outra etiologia	7	0,3 (0,1 – 0,5)	Referência	-
Dengue	13	1,1 (0,7 – 2,0)	4,72 (1,87 – 12,8)	0,001
Chikungunya	37	2,0 (1,5 – 2,8)	6,30 (2,72 – 14,6)	<0,001
Dengue e Chikungunya	15	2,6 (1,6 – 4,3)	9,47 (3,80 - 23,6)	<0,001
Zika	3	1,0 (0,3 – 3,2)	5,71 (1,43 – 22,8)	0,013
Qualquer arbovírus				
Não	7	0,3 (0,1 – 0,5)	Referência	-
Sim	68	1,8 (1,4 – 2,3)	6,46 (2,91 – 14,3)	<0,001

Fonte: Autora (2020).

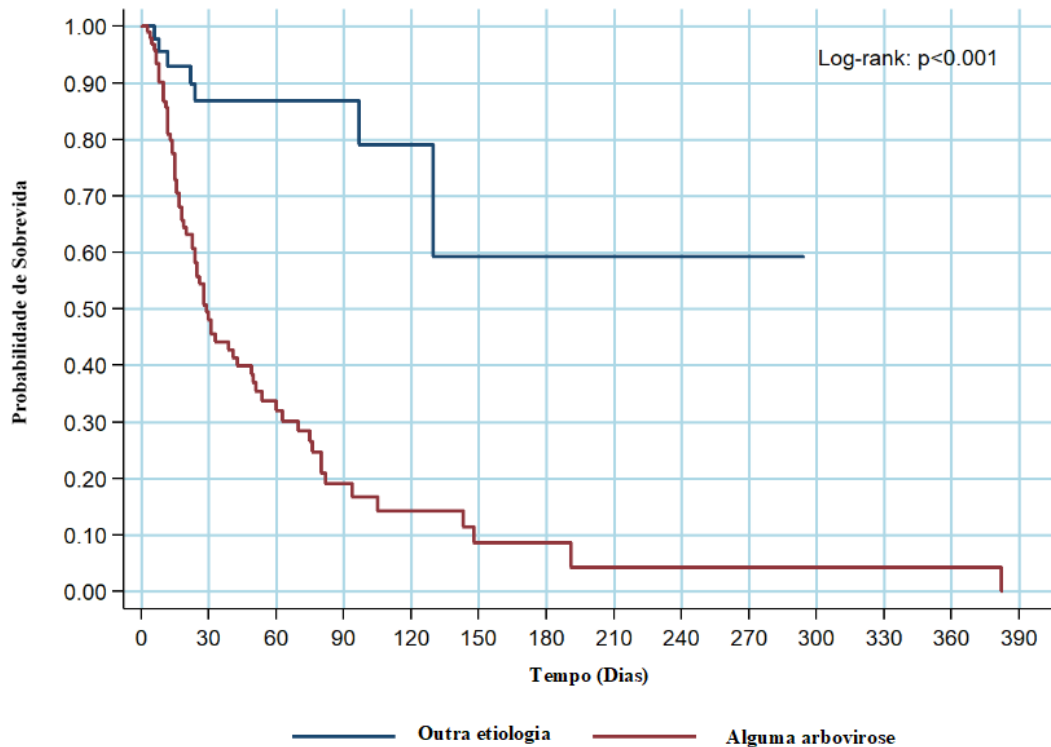
HR_{ajustado} = ajustado de acordo com o diagnóstico neurológico; IC = intervalo de confiança.

Figura 1 - Taxa de mortalidade por distúrbios neurológicos em pacientes com diagnóstico prévio de infecção por arbovírus.



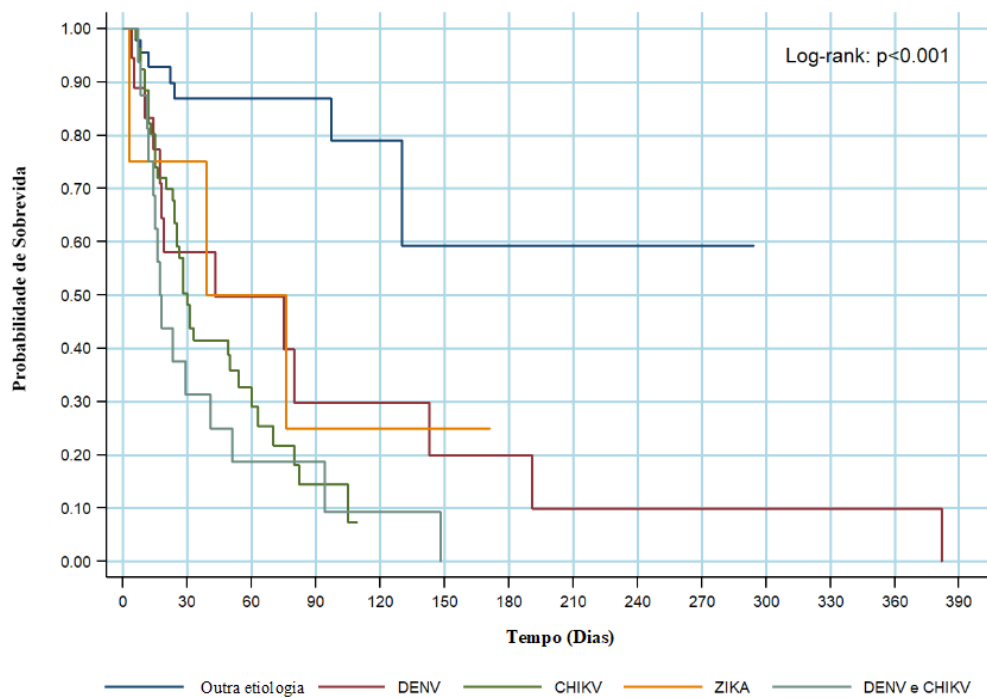
Fonte: Autora (2020).

Figura 2 - Sobrevida dos pacientes do grupo diagnosticado com alguma infecção por arbovírus comparados com outras etiologias.



Fonte: Autora (2020).

Figura 3 - Sobrevida dos pacientes diagnosticados com DENV, CHIKV, ZIKV, DENV/CHIKV em comparação com outras etiologias.



Fonte: Autora (2020).

DENV = vírus dengue; CHIKV = vírus chikungunya; DENV e CHIKV = vírus dengue e chikungunya.

6.2 Artigo 2 – Encefalite por chikungunya: relato de um caso fatal no Nordeste do Brasil

Resumo

Chikungunya, uma infecção viral que se apresenta com febre, erupção cutânea e poliartrite, é geralmente uma doença febril aguda. Manifestações neurológicas incomuns incluem: meningoencefalite, encefalite, mielite, Síndrome de Guillain-Barré, mielopatia e neuropatia. Durante um surto da doença na Ilha da Reunião, anormalidades foram observadas por imagem de ressonância magnética (IRM) de pacientes com encefalite e encefalomielite disseminada aguda, mostrando lesões bilaterais, frontoparietal e de substância branca, com restrição difusa, semelhante ao nosso caso. Relatamos um paciente do sexo masculino de 57 anos com comorbidades, admitido com febre alta, artralgia, astenia, vômitos, agitação psicomotora, alterações comportamentais e convulsões. Os valores do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelaram pleocitose (98 células/mm³) com 68% de linfócitos e 12% de monócitos) e altos níveis de proteína (161 mg%). A IRM cerebral mostrou lesões hiperintensas nos lobos temporal e frontal e bilateralmente no tálamo posterior. A sorologia para LCR foi positiva para anticorpos IgM ao vírus Chikungunya. Encefalite decorrente de uma infecção viral aguda por Chikungunya foi diagnosticada. A condição clínica do paciente piorou e ele morreu no vigésimo quarto dia de internação no nosso hospital.

Palavras chave: Encefalite por Chikungunya. Manifestações neurológicas. Ressonância magnética. Casos fatais.

Introdução

O vírus Chikungunya (CHIKV) pertence ao género *Alphavirus*, que é um membro da família *Togaviridae*. Embora neuro-chikungunya seja relativamente pouco frequente vem ocorrendo um aumento nos relatos de tais complicações, devido ao número de pessoas infectadas nos três continentes durante os surtos de 2004-2009. CHIKV parece ter como alvo células endoteliais, células progenitoras e estaminais na zona subventricular. Isso prejudica a neurogênese e migração neuronal, e é uma hipótese para a neuropatogenia da encefalomielite relacionada com o CHIKV¹.

A literatura apresenta muitos relatos de casos de dengue e Zika, que buscam

explicar a associação entre os achados neurológicos e arbovirais, aspectos clínicos, diagnóstico laboratorial e evolução dos pacientes. No entanto, poucos estudos abordaram a associação com déficit neurológico utilizando a detecção de anticorpos para o vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) e imagem de ressonância magnética (IRM)^{2,3}. Na revisão de literatura, encontramos relatos de casos em vários locais diferentes. Na Índia, dois casos foram relatados com achados clínicos e de neuroimagem e um caso com achados de necropsia cerebral de encefalomieloradiculite por CHIKV, uma complicação relativamente desconhecida e rara da infecção. Os achados de neuroimagem foram lesões bilaterais de substância branca frontoparietal com difusão restrita, que são descritas como sinais precoces de encefalite viral. Estes pacientes foram infectados durante uma epidemia em uma zona endêmica de Maharashtra Oriental, Índia¹. Em um estudo de Chandak *et al.*⁴ sobre complicações neurológicas, encefalite foi a síndrome mais comum apresentada em 55% dos pacientes. Nesta série, a neuropatia foi predominantemente desmielinizante. A imagem de ressonância magnética (IRM) apresentou alterações de sinal na medula espinhal sugestivas de uma patologia de desmielinização em apenas três dos 14 pacientes com mielopatia/mieloneuropatia.

Em um estudo de série de casos realizado no Brasil, um achado significativo foi que quatro pacientes com evidência de infecção pelo vírus Zika (ZIKV) também apresentaram infecção do sistema nervoso central causada por CHIKV. Dez outros pacientes, que foram negativos para Zika vírus, testaram positivo para o vírus chikungunya. Na América do Sul, relatos de doença neurológica associada com CHIKV são escassos, o que pode refletir uma menor sensibilidade entre os clínicos sobre o potencial do vírus afetar o sistema nervoso, ou a chegada relativamente recente do vírus.

É interessante que, no nosso paciente, o vírus foi detectado 30 dias após o início da doença neurológica, sugerindo uma infecção persistente ou uma coincidente infecção tardia³. Em resumo, estes estudos demonstraram a crescente evidência de que um amplo espectro de doenças neurológicas está associada com infecções por arbovírus. Um importante achado é que alguns pacientes suspeitos de ter uma desordem neurológica associada com o vírus Zika foram infectados pelo CHIKV, e muitos foram infectados por mais de um arbovírus.

Relato de caso

Um trabalhador agrícola de 57 anos com uma história de diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, apresentou febre alta, artralgia, astenia e vômitos durante os oito dias anteriores à admissão no nosso hospital. No 8º dia, ele apresentou agitação psicomotora, alterações

comportamentais e convulsões. A tomografia computadorizada (CT) cerebral sem contraste não apresentou anormalidades. A análise do LCR apresentou neutrofilia (72%) pleocitose (240 células/mm³) com glicose normal e altos níveis de proteína. Devido a deterioração neurológica, o paciente foi admitido no nosso hospital. Na admissão, hipotensão, bradicardia e um nível reduzido de consciência foi observado (escala de coma de Glasgow - 11). No mesmo dia, o paciente apresentou dispneia grave e foi imediatamente intubado. Recebeu ventilação mecânica e sedação contínua. Ceftriaxona de 1 grama e drogas antiepilépticas foram iniciadas. Testes laboratoriais revelaram disfunção renal, mas tratamento conservador (sem hemodiálise) foi mantido. No segundo dia, a terapia antimicrobiana foi modificada para incluir um grama de ampicilina e foi adicionado 250 mg de aciclovir. A IRM cerebral revelou sinais alterados frontais, parietais e mesial, corticais temporais bilaterais e subcorticais, com difusão restrita e anormalidades similares no tálamo posterior, mesencéfalo e vermis cerebelar, não sendo observado realce. Estes achados foram compatíveis com encefalite difusa. A análise adicional do LCR (dia 12 da doença) revelou pleocitose (98 células/mm³ com 68% de linfócitos e 12% de monócitos), alta proteína (161 mg%), glicose normal (81 mg%) e alto nível de adenosina deaminase (47,9 unidades internacionais (IU)/L, normal < 4,5 UI/L). A detecção de anticorpos de sífilis e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a reação em cadeia da polimerase para *Mycobacterium tuberculosis*, herpes vírus tipos 1 e 2, foram negativos. LCR e soro foram positivos para anticorpos IgM de CHIKV (utilizando o ELISA de captura de anticorpos IgM [MAC-ELISA]⁵ e ELISA comercial [Euroimmun, Lübeck, Schleswig-Holstein, Alemanha], respectivamente). Identificou-se deterioração clínica do paciente e apesar da ausência de drogas sedativas, ele permaneceu em coma e morreu no dia 24 após o início da doença.

Discussão

Na maioria dos casos, os danos causados por CHIKV tem um curso autolimitante com sintomas inespecíficos, semelhantes a dengue, e incluindo dor de cabeça, dor nas articulações e fraqueza. As manifestações clínicas características de CHIKV são dores articulares intensas e artrite⁶. Mortalidade em geral ocorre em pacientes com comorbidades associadas e com idade mais avançada, como no caso do nosso paciente. O envolvimento do sistema nervoso não é incomum em infecções arbovirais, e CHIKV pertence ao gênero Alphavirus, dos quais alguns dos membros são conhecidos por serem neurotrópicos⁷.

Este estudo relata um caso fatal de CHIKV associado com encefalite através da análise de LCR e ressonância magnética cerebral. Havia características clínicas e achados de

neuroimagem semelhantes a encefalite e encefalomielite aguda disseminada, com lesões bilaterais de substância branca frontoparietal com restrição de difusão, tal como anteriormente descrito durante um surto de a doença na Ilha da Reunião^{6,8}. Outro relato de caso de encefalite associada com CHIKV descreve dois pacientes da Tailândia com relato de convulsões, alterações comportamentais e disfunção motora como em nosso paciente. No entanto, não houve resultado fatal⁹. Como apresentado na Figura 1, nosso paciente apresentou notáveis lesões hiperintensas nos lobos temporal e frontal e bilateralmente no tálamo posterior com imagem ponderada na sequência de difusão (DWI). Esta aparência de IRM usando DWI está intimamente relacionada com as alterações patológicas (edema citotóxico) que ocorre após uma invasão viral.

O diagnóstico diferencial mais importante dessas lesões (Figura 1) em nosso paciente é o estado epiléptico, que provavelmente ocorreu durante os primeiros dias de hospitalização. No estado epiléptico, a lesão neuronal resulta principalmente de um mecanismo excitotóxico mediado por atividade intrínseca de convulsão neuronal. Durante o estado epiléptico, a atividade de convulsão neuronal aumenta a liberação de glutamato dos terminais pré-sinápticos dos axônios neuronais. O glutamato em excesso atravessa a fenda sináptica para se ligar com N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores não NMDA, que causa edema citotóxico nos neurônios e nas células da glia, levando a apoptose ou necrose neuronal seletiva.

Astrócitos desempenham um papel desintoxicante importante em células e tecidos com excesso de glutamato. Presume-se que o edema citotóxico de astrócitos reativos na fase aguda é responsável pelas anormalidades reversíveis de intensidade do sinal. Encefalopatia com estado epiléptico muitas vezes envolve o hipocampo, outras partes do sistema límbico, tálamo e cerebelo. Esta distribuição de lesões em DWI parece estar relacionada com a distribuição de Receptores de glutamato do tipo NMDA, concentrados no hipocampo e noutras partes do sistema límbico⁷. Nosso paciente apresentou um padrão diferente de distribuição da lesão, aumentando a possibilidade das anormalidades serem associadas a encefalite. Na encefalite viral aguda, concentrações de glutamato e glicina estão significativamente aumentados no líquido cefalorraquidiano. Esta observação sugere que um mecanismo excitotóxico desempenha um papel no dano neuronal. Excesso de liberação de glutamato, devido aos radicais livres gerados durante a resposta a infecções, pode iniciar a excitotoxicidade. As áreas geralmente afetadas são os lobos temporal medial, frontal inferior e a ínsula⁷.

Em nosso paciente, não conseguimos determinar se a origem do IgM detectado no LCR, foi sintetizado no próprio LCR ou derivado do sangue, atingindo o LCR através da barreira hematoencefálica danificada. No entanto, as condições sistêmicas, epidemiológicas e

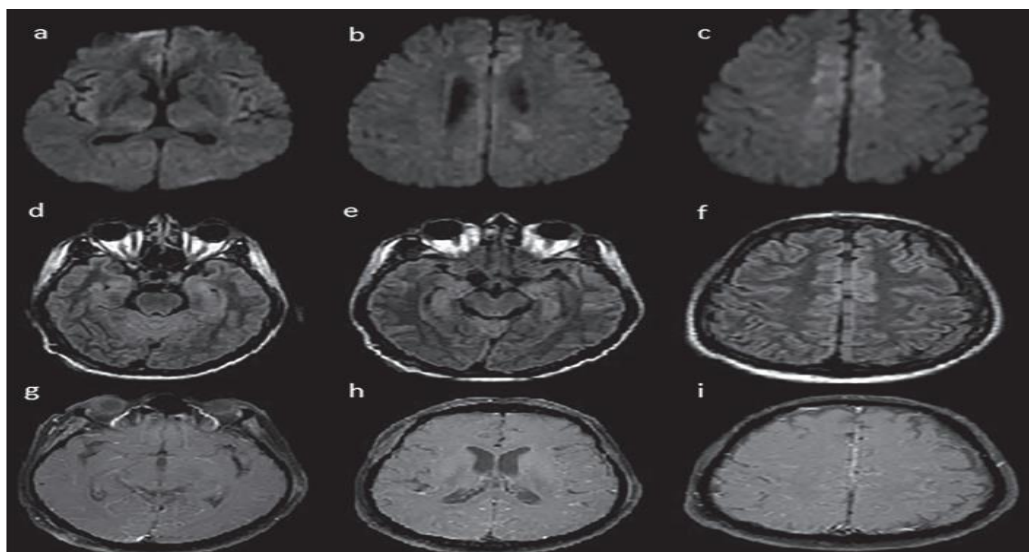
sorológicas embasaram o diagnóstico de infecção aguda por CHIKV, e a condição neurológica como secundária à sua complicação. Não há estudos definitivos sobre a origem dos anticorpos IgM de CHIKV detectados no LCR^{10,11}, mas a detecção do RNA viral e a alteração encontrada no LCR sugerem uma ação neurotrópica do CHIKV^{12,13}. Um relato de caso demonstrou a síntese intratecal de anticorpos de CHIKV em um paciente com encefalite, utilizando o índice específico de anticorpos IgG no LCR. Os autores sugeriram que este achado associado à situação clínica é a base para o diagnóstico de encefalite causada por CHIKV¹⁴.

Referências

1. 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; 91:121-9.
2. Malta JM, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho GE, Ferraro AH, et al. Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2017; 26:9-18.
3. Mehta R, Soares CN, Medialdea-Carrera R, Ellul M, Silva MT, Rosala-Hallas A, et al. The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: a case series. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006212.
4. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Neurological complications of chikungunya virus infection. *Neurol India*. 2009; 57:177-80.
5. Pan American Health Organization. Preparedness and response for chikungunya virus: introduction in the Americas. Washington, D.C.: PAHO; 2011.
6. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebise P, Renouil M, Lémant J, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion Island, 2005–2009. *Neurology*. 2015; 86:94-102.
7. Ganesan K, Diwan A, Shankar SK, Desai SB, Sainani GS, Katrak SM. Chikungunya encephalomyeloradiculitis: report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1636-7.
8. Nouranifar RK, Ali M, Nath J. The earliest manifestation of focal encephalitis on diffusion-weighted MRI. *Clin Imaging*. 2003; 27:316-20.

9. Chusri S, Siripaitoon P, Hirunpat S, Silpapojakul K. Case reports of neuro-chikungunya in Southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 85:386-9.
10. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta.* 1987; 163:319-28.
11. Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39:333-40.
12. Kashyap RS, Morey SH, Chandak NH, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Detection of viral antigen, IgM and IgG antibodies in cerebrospinal fluid of chikungunya patients with neurological complications. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010; 7:12.
13. Acevedo N, Waggoner J, Rodriguez M, Rivera L, Landivar J, Pinsky B, et al. Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front Microbiol.* 2017; 8:42.
14. Puccioni-Sohler M, Farias LC, Cabral-Castro MJ, Zalis MG, Kalil RS, Salgado MC. Cerebrospinal fluid immunoglobulins as potential biomarkers of chikungunya encephalitis. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24:939-41.

Figura 1 – Imagem de ressonância magnética mostrando lesões nos lobos frontal e temporal do paciente.



Fonte: Hospital Correia Picanço (2016).

Legenda: Imagens ponderadas em difusão axial (a, b, c), FLAIR (d, e, f) e T1 com gadolínio (g, h, i) demonstram hiperintensidades bilaterais nos lobos frontal e temporal medial e tálamos posteriores com anormalidades semelhantes, mas menos intensas nas sequências FLAIR e sem realce após a administração de gadolínio.

6.3 Artigo 3 – Fatores associados a óbito e incapacidade por neuro-chikungunya na tríplice epidemia de arboviroses no Nordeste do Brasil: estudo de coorte

Resumo

Introdução: O potencial do vírus chikungunya (CHIKV) causar doenças neurológicas, que podem resultar em óbito ou incapacidade é cada vez mais reconhecido pelos médicos, particularmente em áreas endêmicas. Nós descrevemos os fatores de risco associados a óbito e incapacidade de 71 pacientes com confirmação clínica e laboratorial para CHIKV. **Metodologia:** Realizamos uma coorte descrevendo características epidemiológicas, clínicas, neurológicas e laboratoriais de pacientes com síndromes neurológicas associadas a CHIKV. A confirmação laboratorial do arbovírus incluiu RT-qPCR e IgM de líquido, soro ou vísceras. Parâmetros clínicos, líquóricos e de neuroimagem foram utilizados para diagnóstico da síndrome neurológica. **Resultados:** 43.6% (31/71) dos pacientes evoluíram a óbito. Alguns fatores de risco para agravamento da doença foram idade mais elevada (≥ 65 anos) ($p=0,010$), presença de diabetes mellitus ($p=0,033$), rebaixamento da consciência ($p=0,013$), aumento na proteína e celularidade do líquido ($p=0,001$), aumento da dosagem de uréia ($p<0,001$) e alterações nos exames de neuroimagem ($p=0,021$). Do grupo que evoluiu a alta hospitalar (40/71), 75% (30/40) apresentaram incapacidade. A mais frequente foi paraparesia 66.6% (20/30), seguida de quadriparesia, monoparesia de membro inferior, monoparesia de membro superior e desorientação. 73,4% apresentaram paresia em membros inferiores ou membros superiores, na admissão hospitalar. Todos tinham valores aumentados de proteína (mínimo: 83/máximo: 193). O uso do corticóide esteve associado à maior chance de sobrevida. **Conclusões:** O monitoramento das manifestações clínicas, neurológicas e laboratoriais exigem um olhar diferenciado desde o momento inicial da admissão hospitalar de um paciente com suspeita de neuro-chikungunya, auxiliando no manejo clínico e no prognóstico da doença.

Palavras-chave: Neuro-chikungunya; Arbovirose; Incapacidade; Óbito; Manifestações neurológicas.

Introdução

A introdução do vírus da chikungunya (CHIKV) e Zika vírus (ZIKV) em Pernambuco, Nordeste do Brasil, em 2015, possibilitou a co-circulação destes novos arbovírus com o vírus

da dengue (DENV) que apresenta quatro sorotipos (DENV-1 a DENV-4) endêmicos na região [1,2,3]. Esta tríplice epidemia representa um desafio para as autoridades de saúde locais, pois muitos sinais e sintomas são semelhantes entre os pacientes sintomáticos, variando na gravidade e no tempo de início das manifestações clínicas [4]. A infecção por CHIKV pode apresentar um quadro clínico muito semelhante ao do DENV, sendo a artralgia o sintoma mais importante e debilitante, com potencial de cronificação do quadro articular por vários anos [5]. A doença pode evoluir com gravidade, especialmente em grupos de risco como: crianças, idosos, gestantes, pacientes com comorbidades, e naqueles grupos que manifestam as formas atípicas da doença, inclusive neurológicas [6]. Apesar da necessidade de maiores pesquisas comprovando o neurotropismo, neuroinvasividade e neurovirulência do CHIKV [7], evidências confirmam os danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) [8], sendo a encefalite a apresentação neurológica mais comum [9,10], bem como comprometimento do Sistema Nervoso Periférico (SNP), evidenciando a ocorrência de síndrome de Guillain-Barré (SGB) em até dois terços dos pacientes infectados por CHIKV [11].

O espectro clínico das complicações neurológicas mostra-se similar em adultos e crianças e compreendem a mieloneuropatia, encefalites, meningoencefalites, paresias, paralisia flácida, convulsão e as neuropatias [12,13-15]. O potencial do CHIKV causar doenças neurológicas, que podem resultar em óbito ou incapacidade motora é cada vez mais reconhecido pelos médicos, particularmente em áreas endêmicas [16]. Entretanto, há poucos estudos com acompanhamento dos pacientes até o desfecho clínico, ou descrevendo os fatores de risco para desfechos desfavoráveis ou seja, resultante em incapacidade ou óbito [17]. Em relação ao diagnóstico laboratorial, ZIKV e DENV são flavivírus (família Flaviviridae), e a reatividade sorológica cruzada entre eles dificulta o diagnóstico baseado em anticorpos [18] o que não acontece com o CHIKV visto que pertence a gênero e família diferentes (*Alphavirus*, família Togaviridae), permitindo o diagnóstico mais preciso.

Alem disso, acredita-se que a infecção por mais de um tipo de arbovirus seja fator de risco para agravamento da doença em algumas infecções cerebrais [19,20], e esta coinfeção por arbovirus tem sido relatada em alguns pacientes com doença neurológica [21,22]. Diante disto, nós descrevemos os fatores de risco associados a óbito e incapacidade de 71 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de doença neurológica por CHIKV, durante a tríplice epidemia de ZIKV, CHIKV e DENV, em Pernambuco, Nordeste do Brasil.

Metodologia

Desenho do estudo e participantes

Foi realizado estudo de coorte com componentes prospectivo entre maio de 2016 a dezembro de 2018 e retrospectivo nos meses de setembro de 2015 e abril de 2016. Foram incluídos pacientes com a presença da infecção aguda pelo CHIKV, DENV ou ZIKV associadas a manifestações neurológicas, desenvolvidas num intervalo de até noventa dias após as manifestações sistêmicas agudas. O desfecho ao final do acompanhamento foi classificado como 1) alta hospitalar (ausência ou presença de incapacidade) ou 2) óbito. Foram incluídos prospectivamente 117 pacientes atendidos em três hospitais de referência em neurologia de Pernambuco, Nordeste do Brasil. Devido ao contexto epidêmico vivenciado no final de 2015, foram analisados retrospectivamente 24 pacientes, usando os seguintes critérios: busca ativa de casos nos prontuários no Núcleo de Epidemiologia dos hospitais e usando os casos identificados de neuroarbovirose no banco de dados do Laboratório Central de Pernambuco (LACEN/PE).

Nossa coorte final foi composta por 141 pacientes com suspeita clínica de ZIKV, DENV e CHIKV associadas a síndromes neurológicas, destes, 71 casos foram positivos para CHIKV. Os demais pacientes foram excluídos da pesquisa: outras etiologias (n=48), DENV (n=18), ZIKV (n=4). As informações clínicas foram obtidas a partir do acompanhamento do paciente desde a admissão até o desfecho, com a coleta dos dados nos prontuários e documentados em formulários padronizados por um membro da equipe do estudo. As informações obtidas incluíram dados sociodemográficos, epidemiológicos, história clínica, exames laboratoriais e neuroimagens do cérebro e da coluna.

Os resultados dos exames de condução nervosa foram analisados por um neurofisiologista em cada hospital, e os laudos neurológicos transcritos para a pesquisa. Determinamos se os pacientes tinham doença do SNP, doença do SNC ou ambas. Os critérios de inclusão foram: pacientes com sintomas compatíveis com SGB, mielite, encefalite, meningoencefalite ou outras síndromes centrais ou periféricas com início agudo, apresentando nos últimos 90 dias com três ou mais dos seguintes sintomas: febre, náusea/vômito, erupção cutânea, mialgia, artralgia, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou leucopenia. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 12 meses, indivíduos com história de doença neurológica crônica ou sintomas provavelmente relacionados a outras causas plausíveis, tais como: infecções bacterianas, doenças vasculares, traumas, intoxicação e doenças metabólicas.

Amostras biológicas

Amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR) e soro foram coletadas para testes moleculares e sorológicos específicos para ZIKV, CHIKV e DENV. A realização da punção do LCR foi realizado nos próprios hospitais pelo médico responsável. Os valores de referência para o LCR foram celularidade: até 5 células/mm³, hemácias: 0, proteínas: 15-45 mg/dL, glicose: 60-80 mg/dL [23,24]. Amostras de sangue foram coletadas diariamente para testes hematológicos (hemograma completo) e bioquímicos (uréia e creatinina) e foram realizados pelos laboratórios dos hospitais.

Diagnóstico laboratorial

Para detecção viral de ZIKV, CHIKV e DENV foi utilizada a técnica de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real (RT-qPCR) em LCR e soro, utilizando o kit [Qiaamp Mini Elute Virus Spin da Qiagen (Brasil)]. Para a identificação de anticorpos imunoglobulina M (IgM) no LCR, a técnica escolhida foi o Teste imunoenzimático de captura de IgM (MAC-ELISA) e para o soro o ELISA comercial [Euroimmun, Lübeck, Schleswig-Holstein, Germany], seguindo as instruções do fabricante. Consideramos casos prováveis/confirmados de DENV, CHIKV ou ZIKV aqueles que: atenderam à definição de caso de acordo com os protocolos do Ministério de Saúde do Brasil [25,26] e apresentaram sorologia (ELISA ou MAC-ELISA) ou RT-qPCR positiva em amostras de soro ou LCR; enquanto as mortes foram confirmadas por ELISA ou MAC-ELISA ou RT-qPCR de soro/LCR em vida, ou vísceras positivas (após necrópsia) de acordo com os protocolos padronizados do Laboratório [27,28]. Consideramos a detecção de RNA viral e/ou anticorpo específico para IgM no LCR como evidência de infecção recente do SNC [29]. Outras etiologias foram investigadas e descartadas: sífilis, *Mycobacterium tuberculosis*, vírus do herpes tipos 1 e 2 e citomegalovírus.

Os distúrbios neurológicos foram classificados com base em achados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem. A definição de caso de SGB seguiu os critérios da Organização Pan-Americana de Saúde [30] e a definição de encefalite seguiu os critérios sugeridos pela International Encephalitis Consortium [31]. Os critérios usados para definir as outras doenças neurológicas foram: avaliação clínica, laudo emitido pelo neurologista da unidade hospitalar, análise do LCR e os exames de neuroimagem, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética cerebral (RMC). Síndromes neurológicas que não puderam ser definidas pelo neurologista foram agrupadas como “não definido”.

Análise estatística

Foi utilizada amostra de conveniência e a exposição ao CHIKV nos grupos foram comparados de acordo com características: epidemiológicas, clínicas, neurológicas e terapêuticas por teste não paramétrico Qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções, e o Kruskal-Wallis na comparação das medianas. Foi aplicado o teste de normalidade Komogorov-Smirnov, no qual nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal. A significância estatística adotada para avaliar óbito x alta foi de 5% ($p < 0,05$). O software estatístico usado na análise foi o Stata (versão 14.0, StataCorp, College Station, Texas, EUA).

Declaração de ética

A pesquisa teve anuência da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES/PE). E o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - CAAE nº 55508216.0.0000.5208. Os dados de identificação dos paciente foram tornados anônimos.

Resultados

Perfil epidemiológico e clínico

Um total de 71 pacientes com distúrbios neurológicos associados a CHIKV foram avaliados, destes, 40 (56,3%) receberam alta hospitalar e 31 (43,7%), evoluíram a óbito. Dentre os que receberam alta, 30 (75%) pacientes permaneceram com incapacidades e 10 não apresentaram incapacidade física no momento da alta. O perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes e sua relação com a alta ou óbito foram descritos na Tabela 1. Em relação à idade, pacientes que evoluíram a óbito eram mais idosos quando comparados aos que tiveram alta ($p = 0,010$). A quantidade de admissões em unidades hospitalares foi maior no grupo de óbito ($< 0,001$). O tempo de internamento hospitalar foi igual ou superior a 11 dias, não havendo diferença significativa entre os grupos.

As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), a DM apresentando maior prevalência nos óbitos ($p = 0,033$). As manifestações clínicas anteriores ao quadro neurológico mais prevalentes foram febre, mialgia, dor de cabeça e artralgia nos dois grupos, sem diferença significativa entre eles. Destacou-se artralgia intensa (56,7%) nos pacientes que evoluíram com presença de incapacidade. Em

termos laboratoriais, as alterações de plaquetas, uréia e creatinina foram as mais prevalentes. Sendo o aumento da uréia o indicador mais prevalente no óbito ($p<0,001$).

Perfil neurológico e terapêutico

As características neurológicas, de imagem, líquóricas e as condutas terapêuticas e sua relação com a alta hospitalar ou óbito foram descritas na Tabela 2. O tempo entre o início dos sintomas de CHIKV e o aparecimento dos sintomas neurológicos e a média da duração dos sintomas neurológicos foram similares entre os grupos. O rebaixamento de consciência foi mais frequente nos pacientes que evoluíram a óbito (77,4%) do que nos que receberam alta ($p=0,013$). Em relação aos exames de neuroimagem, houve maior prevalência de exame com alterações no óbito (68,7%) ($p=0,021$). Vale ressaltar a elevada frequência (85,7%) de incapacidade física no grupo de pacientes que receberam alta. Em relação as síndromes neurológicas, as mais frequentes foram SGB, encefalite, mielite, meningoencefalite e miosite.

A proporção de evolução para alta ou óbito foi similar entre as síndromes neurológicas, exceto para os pacientes que apresentaram mielite, em que nenhum evoluiu a óbito ($p=0,006$), apesar de evoluírem com incapacidade. A alteração no LCR foi mais prevalente no óbito (100%) quando comparada a alta ($p=0,001$). Esta alteração, apresentou uma alta frequência (65,4%) naqueles pacientes com presença de incapacidade. Os tratamentos mais frequentes foram soro fisiológico 0,9%, antibiótico, corticoide, imunoglobulina e plasmaférese. Antibiótico foi mais utilizado no grupo que evoluiu a óbito ($p=0,010$), já o corticoide foi mais utilizado no grupo que recebeu alta ($p=0,039$).

Perfil das incapacidades

Na Tabela 3 foram descritos os dados relativos aos 30 pacientes que apresentaram incapacidade no momento da alta. A idade variou de 6 a 89 anos, com mediana de 47,5 anos. Houve igual proporção entre homens e mulheres. A incapacidade mais prevalente (66,6%) foi a paraparesia ($n=20$), seguida de quadriparesia ($n=5$), monoparesia de membro inferior ($n=3$), monoparesia de membro superior ($n=1$) e desorientação ($n=1$). Apenas 8 (26,6%) pacientes (ID paciente-1,9,15,19,21,23,28, 30) não apresentaram paresia em MMII ou membros superiores (MMSS), na fase aguda do quadro neurológico. Apenas 3 pacientes (ID paciente-9,13,21) apresentaram neuroimagem sem alterações significativas. As síndromes neurológicas mais frequentes foram SGB ($n=11$), encefalite ($n=6$) e mielite ($n=5$). SGB foi diagnosticada em 4

pacientes (ID paciente=2,5,9,10) que evoluíram com quadriparesia. Um caso de mielite e neurite óptica foi diagnosticado no mesmo paciente (ID paciente= 18). O tratamento de escolha para o quadro neurológico mais frequente foi a imunoglobulina, seguida de metilprednisolona e dexametasona. Quatro pacientes (ID paciente=18,20,21,27) fizeram pulsoterapia com metilprednisolona.

Há registro de resultado do LCR de 26 pacientes. Destes, 24 (92,3%) tinham valores aumentados de proteína (mínimo: 41/máximo: 548) e 10 (38,4%) de celularidade (mínimo: 16/máximo: 1.632). As síndromes neurológicas com maior número de pacientes com aumento da proteína no LCR foram SGB (n=9), mielite (n=5) e encefalite (n=4). Em relação aos resultados laboratoriais para CHIKV: IgM no soro (29 positivos, 1 não testado); IgM no LCR (19 positivos, 1 negativo e 10 não testados); RT-qPCR no soro (4 positivos e 26 não testados); RT-qPCR no LCR (1 positivo, 3 negativos e 26 não testados).

Perfil dos óbitos

No nosso grupo, 31 pacientes evoluíram a óbito por síndrome neurológica associada ao CHIKV, as características deles foram descritas na Tabela 4. A idade variou de 1 a 94 anos, com mediana de 67 anos, 64.5% foi do sexo masculino. O tempo de doença foi de 1 a 93 dias, com mediana de 14 dias. Sete (22.5%) dos pacientes (ID paciente=1,7,10,16,20,24,28) apresentaram concomitância das comorbidades, DM e HAS. Doença renal (ID paciente=2,9,26), artrose (ID paciente=13), tabagismo (ID paciente=7) e etilismo (ID paciente=28) também foram referidos. Em relação as manifestações neurológicas da fase aguda, a mais frequente foi rebaixamento de consciência. Apenas 5 (16,1%) pacientes (ID paciente=3,10,18,26,30) apresentaram neuroimagem sem alterações significativas. O tratamento de escolha mais frequente foi a imunoglobulina humana, seguida da hidrocortisona e dexametasona. Em 4 pacientes (ID paciente=3,15,17,23) foi administrado imunoglobulina + hidrocortisona. Um paciente (ID paciente=7) recebeu pulsoterapia com metilprednisolona.

Há registro de resultado do LCR de 21 pacientes. Todos tinham valores aumentados de proteína (mínimo: 83/máximo: 193) e 13 (61,9%) apresentaram celularidade elevada (mínimo: 8.3/máximo: 170). As síndromes neurológicas com maior número de pacientes com aumento da proteína no LCR foram SGB (n=5), encefalite (n=4) e meningoencefalite (n=4). Em relação aos resultados laboratoriais para CHIKV: IgM no soro (30 positivos, 1 não testado); IgM no LCR (15 positivos, 2 negativos e 14 não testados); RT-qPCR no soro (2 positivos, 6 negativos e 23 não testados); RT-qPCR nas vísceras (18 positivos, 2 negativos e 11 não testados).

Discussão

Com a tríplice epidemia de CHIK, DENV e ZIKV instalada no mundo, há relatos crescentes de síndromes neurológicas associadas aos arbovírus [22,32]. E a relação CHIKV e síndrome neurológica vem se destacando devido aos desfechos clínicos desfavoráveis [33-35]. No Brasil, apenas no ano epidêmico de 2016, ocorreram 159 óbitos por CHIKV [36], entretanto o envolvimento neurológico destes pacientes não foi avaliado. Desta forma, é de suma importância determinar o espectro completo das complicações neurológicas de CHIKV e seu desfecho clínico. Em nosso estudo, a gravidade da infecção por CHIKV é notável, visto que, quase noventa por cento dos pacientes evoluíram com incapacidade neurológica ou óbito, sugerindo que essas complicações podem ser mais importantes do que o reconhecido anteriormente na nossa região [37].

Nossos dados demonstraram que os pacientes tiveram síndromes neurológicas graves associadas ao SNC – encefalite, mielite, meningoencefalite e ao SNP – SGB, um perfil semelhante ao relatado pela revisão sistemática das complicações neurológicas por CHIKV, que avaliou 781 pacientes, onde 474 (77,3%) apresentaram doenças neurológicas associadas ao SNC, 82 (13,4%) ao SNP e 57 (9,3%) a ambas [17].

A confirmação da infecção por CHIKV foi realizada pela evidência da presença de anticorpos ou RNA viral no sangue, líquido ou vísceras. Dentre as técnicas, a IgM no LCR apresentou aproximadamente sessenta e três por cento de positividade no grupo de incapacidade, evidenciando comprometimento cerebral pelo CHIKV, o que condiz com outro estudo que relata a presença de IgM específico contra o CHIKV no LCR, reforçando que estes achados são sugestivos de patologia induzida por este vírus no sistema nervoso [38]. Já a IgM no soro foi a que possibilitou o maior número de confirmações, pois a suspeita viral normalmente é tardia, a coleta de LCR não é indicada e a técnica do RT-qPCR não apresentaria sensibilidade para diagnosticar estes casos, fato também observado em estudo de acompanhamento na mesma região, com 263 pacientes febris agudos com sintomas sugestivos de arbovírus [37].

Entre os fatores associados ao óbito dos pacientes com alterações neurológicas por CHIKV, verificamos que os pacientes que foram admitidos em duas ou mais unidades hospitalares, apresentaram maior frequência de óbitos, podendo refletir a dificuldade para o acesso ao serviço de saúde, o retardo da procura por assistência hospitalar, além da possibilidade do diagnóstico tardio pela equipe médica. Em relação a idade, aqueles com 65 anos ou mais apresentaram maior risco de evoluir a óbito quando comparado aos mais jovens.

Corroborando com os relatos constantes que apontam a idade como fator de risco significativo para manifestações graves de infecção por CHIKV, particularmente em grupos de faixa etária mais elevada (>60-65 anos) [39-41].

Sugere-se que as complicações graves da infecção por CHIKV ocorram em pessoas com comorbidades [42]. Em nossos pacientes, as comorbidades HAS e DM foram as mais prevalentes nos óbitos, com DM sendo fator de risco significativo para desfecho desfavorável, discordando do estudo da Índia que avaliou 124 casos atípicos de CHIKV e não identificou comorbidade como um fator de risco para complicações sistêmicas ou morte [40]. Entretanto, nossos dados corroboram com os achados de estudo que descreveu 610 casos atípicos por CHIKV identificando doença respiratória, doença cardíaca e hipertensão associadas a complicações graves, incluindo doenças neurológicas [39], entretanto os autores não identificaram o DM como fator de risco. Essas discrepâncias, demonstram a importância de estudos maiores para entender o papel das comorbidades nas complicações neurológicas por CHIKV.

Vimos reduções no número de plaquetas, e aumento da uréia e creatinina nos pacientes estudados, dos quais, a dosagem aumentada da uréia foi a que apresentou associação com o óbito. Este resultado não é muito discutido na literatura, visto que na maior parte dos casos de infecção por CHIKV, as únicas alterações laboratoriais encontradas são aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR), podendo haver leucopenia discreta a moderada. Raramente, podem ocorrer plaquetopenia discreta e pequeno aumento de transaminases, creatinina e creatinofosfoquinase (CPK) [26,43]. Entretanto, este achado é um indicativo da importância do monitoramento dos parâmetros bioquímicos, particularmente da uréia, para monitorar possíveis danos renais nos casos mais graves da doença.

Verificamos que, no grupo que evoluiu a óbito aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram mais de uma manifestação neurológica, no momento da admissão, com predomínio do rebaixamento de consciência. Dados semelhantes foram encontrados em um estudo observacional prospectivo no Nordeste do Brasil, que evidenciou alteração da consciência entre as principais manifestações neurológicas em pacientes com CHIKV e com dupla infecção CHIKV +ZIKV [44]. Desta forma, estes achados auxiliam o manejo do paciente no momento de internamento na unidade de saúde, servindo de alerta para gravidade do caso.

Outro dado relevante, foi a alteração significativa dos exames de neuroimagem, como RMC e TC, no grupo que evoluiu a óbito. Na literatura, há evidências que achados de neuroimagem sugestivos de processo de desmielinização são úteis e podem levar à seleção adequada de testes sorod diagnósticos apropriados [45]. Bem como há descrição de um paciente

com encefalite associada a CHIKV que evoluiu a óbito com alterações na RMC [46]. Diante disto, ressaltamos que o diagnóstico por imagem em conjunto com a clínica são essenciais para o manejo do paciente e o melhor prognóstico.

Em relação ao tratamento, evidenciamos que o uso do corticóide esteve associado à maior chance de sobrevida. Apesar de poucos dados disponíveis para comparação, um estudo de coorte da região avaliou 55 pacientes com confirmação de quadro neurológico por CHIKV nos quais foram utilizados corticosteróides e imunoglobulina humana, e apenas um (1,8%) evoluiu a óbito ao final do tratamento [44].

Evidenciamos os maiores valores de proteína no LCR em dois pacientes que foram a óbito (caso 3 e 2), que foram diagnosticado com SGB e encefalite, respectivamente. Há relato deste aumento de proteína na literatura, atingindo 161 mg/dL em um óbito por encefalite associada a CHIKV [46]. A celularidade também apresentou aumento, com maiores valores em dois pacientes (caso 5 e 2) que foram diagnosticados com meningoencefalite e encefalite, respectivamente. Corroborando com o relato de dois pacientes com 90 e 47 leucócitos mononucleares/mm³ diagnosticados com meningoencefalite e de 98 células/mm³ em um óbito por encefalite [45,46].

Os tipos de incapacidades observadas no momento da alta hospitalar mais frequentes foram paraparesia e quadriparesia, dados que demonstram a gravidade da infecção por CHIKV, aspecto também evidenciado por outros autores [44]. Esses dados, ressaltam a importância de avaliação dos sintomas de paresia em membros no momento da admissão hospitalar, pois no nosso grupo mostrou-se como um indicativo de risco para o desfecho clínico.

A associação de SGB com CHIKV evoluindo com quadriparesia foi encontrada em nossos pacientes. Este resultado reforça os achados do estudo no Sudeste do Brasil, que avaliou quatorze pacientes com SGB associada a arboviroses. Os pacientes apresentaram déficits motores, paralisia facial e apenas um teve relato de tetraplegia, sem especificar por qual arbovirose [47]. Desta forma, nosso achado, é uma evidência relevante da gravidade desta doença neurológica tornar-se incapacitante nos pacientes com infecção por CHIKV.

Cabe ressaltar, no grupo que evoluiu a alta com incapacidade, um paciente (caso número 18) teve o diagnóstico de mielite + neurite óptica, sugerindo a gravidade do acometimento do vírus no SNC. A concomitância dos acometimentos oculares e sistêmicos sugerem a possível envoltura viral direta. O que se confirma com a detecção de antígenos do CHIKV em ceratócitos do estroma corneano e esclera, em fibroblastos do estroma da íris e em fibroblastos de corpos ciliares, sugerindo envolvimento ocular direto [48].

O tratamento mais frequente para o quadro neurológico foi a imunoglobulina, seguida de metilprednisolona e dexametasona, entretanto o número de incapacidades registrado ao final do tratamento foi alto. Esses dados reforçam os achados de estudo no qual dentre 55 pacientes com neuro-chikungunya, 92% evidenciaram deficiência na alta, apesar do uso de imunoglobulina e corticosteróides como drogas de escolha [44]. Este panorama enfatiza a gravidade da doença e a dificuldade para a melhora completa destes pacientes e a necessidade de opções terapêuticas mais eficazes.

Conclusão

Pacientes com sinais e sintomas neurológicos relacionados a CHIKV exigem um olhar diferenciado, onde aqueles com idade ≥ 65 anos, portadores de diabetes mellitus, com rebaixamento de consciência e alterações do LCR apresentam maior risco de óbito. É importante sensibilizar a equipe médica para que utilize uma alíquota do LCR para testes sorológicos e moleculares que são de suma importância no diagnóstico da arbovirose, visto que evidenciam o acometimento do sistema nervoso pelo arbovírus. Os exames de neuroimagem (tomografia e ressonância magnética) são essenciais para avaliar os achados de lesões no SNC e SNP, auxiliando no diagnóstico da doença neurológica associada a CHIKV e a avaliação dos parâmetros laboratoriais como uréia são possíveis indicadores de gravidade da doença e falência de órgãos, sendo de suma importância nos casos de CHIKV para a abordagem terapêutica do paciente. Os corticoides devem ser utilizados como opção terapêutica, pois reduzem a chance de óbito, entretanto, a proporção de óbitos e de incapacidade ainda são elevados. Diante disto, outros estudos de coorte bem como ensaios clínicos com novas opções terapêuticas devem ser investigados para obtenção de um painel do comportamento da neuro-chikungunya e o desenvolvimento de um tratamento efetivo com redução das incapacidades e óbitos nos pacientes acometidos.

Referências

1. Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RM, Oliveira VF, Melo WT, Carvalho EF (2007) Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995–2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 40: 605– 611.

2. Fares RC, Souza KP, Anez G, Rios M (2015) Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *Biomed Res Int* 5: 1-13.
3. Pessoa R, Patriota JV, Lourdes de Souza M, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS (2016) Investigation into an outbreak of dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus type 1. *Medicine (Baltimore)* 95: 1-9.
4. Lima-Camara TN (2016) Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Revista de Saúde Pública* 50: 1-7.
5. Marion C, Patrick E, Laurence B, Annie L, Yannick S, Philippe VP, André C, Sara S (2020) Neurocognitive impacts of arbovirus infections. *Journal of Neuroinflammation* 17: 1-14.
6. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti F, Ledrans M, Pierre V (2009) Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* 3: e389.
7. Arpino C, Curatolo P, Rezza G (2009) Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Reviews in Medical Virology* 19:121-129.
8. Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Osborne JC, Begum A, Plank JLM, Shankar MV, Hewson R, Desai A, Beeching NJ, Ravikumar R, Solomon T (2009) Chikungunya Virus and Central Nervous System Infections in Children, India. *Emerging Infectious Diseases* 15: 329-331.
9. Rampal, Sharda M, Meena H (2007) Neurological complications in Chikungunya Fever. *J Assoc Physicians India* 55: 765-769.
10. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF (2008) Neurological complications in Chikungunya infection. *BMC Proc* 2 Suppl 1: 177-180.
11. Lebrun G, Chadda K, Reboux A-H, Martinet O, Gaüzère B-A (2009) GuillainBarré Syndrome after Chikungunya Infection. *Emerging Infectious Diseases* 15: 495-496.
12. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A (2010) Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104:89-96.
13. Wadia RS (2007) A neurotropic virus (chikungunya) and a neuropathic aminoacid (homocysteine). *Ann Indian Acad Neurol* 10: 198-213.

14. Casolari S, Briganti E, Zanotti M, Zauli T, Nicoletti L, Magurano F, Fortuna C, Fiorentini C, Ciufolini MG, Rezza G (2008) A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. *Scand J Infect Dis* 40: 995-996.
15. Lalitha P, Rathinam S, Banushree K, Maheshkumar S, Vijayakumar R, Sathe P (2007) Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 144: 552-556.
16. Stegmann-Planchard S, Gallian P, Tressières B, Leparç-Goffart I, Lannuzel A, Signaté A, Laouénan C, Cabié A, Hoen B (2020) Chikungunya, a risk factor for Guillain-Barré Syndrome. *Clin Infect Dis* 70: 1233-1235.
17. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T (2018) The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. *Rev Med Virol* 28: e1978.
18. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR (2007) Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 14: 1232–1239.
19. Mallewa M, Vallely P, Faragher B, Banda D, Klapper P, Mukaka M, Khofi H, Pensulo P, Taylor T, Molyneux M, Solomon T (2013) Viral CNS infections in children from a malaria-endemic area of Malawi: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 1: e153–160.
20. Kelly MJ, Benjamin LA, Cartwright K, Ajdukiewicz KMB, Cohen DB, Menyere M, Galbraith S, Guiver M, Neuhaus F, Solomon T, Lalloo DG, Heyderman RS (2012) Epstein-Barr virus coinfection in cerebrospinal fluid is associated with increased mortality in Malawian adults with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 205: 106–110.
21. Mehta R, Soares CN, Medialdea-Carrera R, Ellul M, Silva MTT, Rosala-Hallas A, Jardim MR, Burnside G, Pamplona L, Bhojak M, Manohar R, Silva GAM, Adriano MV, Brasil P, Nogueira RMR, Santos CC, Turtle L, Sequeira PC, Brown DW, Griffiths MJ, Filippis AMB, Solomon T (2018) The spectrum of neurological disease associated with Zika and chikungunya viruses in adults in Rio de Janeiro, Brazil: a case series. *PLoS Negl Trop Dis* 12: 1-19.
22. Acevedo N, Waggoner J, Rodriguez M, Rivera L, Landivar J, Pinsky B, Zambrano H (2017) Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front Microbiol* 8: 1-6.

23. Faria SM, Farhat CK (1999) Bacterial meningitis – diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 75 Suppl 1: S46-56.
24. Urbanits S (2004) Cellular diagnostics of CSF. *J Int Fed Clin Chem* 15: 51-53.
25. Brasil. Ministério da Saúde (2016) Dengue: diagnóstico e manejo clínico, adulto e criança. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
26. Brasil. Ministério da Saúde (2017) Chikungunya: manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf
27. Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT (2000) Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked Immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol* 38:1823-1826.
28. Santiago GA, Vergne E, Quiles Y, Cosme J, Vazquez J, Medina JF, Medina F, Colón C, Margolis H, Muñoz-Jordán JL (2013) Analytical and clinical performance of CDC real time RT-PCR assay for detection and typing of dengue virus. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2311.
29. Cerny T, Schwarz M, Schwarz U, Lemant J, Gérarin P, Keller E (2017) The range of neurological complications in chikungunya fever. *Neurocritic Care* 27:447-457.
30. World Health Organization (2016) Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus: interim guidance. Disponível: <https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>
31. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl J-P, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA, International Encephalitis Consortium (2013) Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 57: 1114-1128.
32. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, Guillaumot L, Souares Y (2014) Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections: an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 19: 1-8.
33. Kramer AH (2013) Viral encephalitis in the ICU. *Crit Care Clin* 29: 621-649.

34. Taraphdar D, Roy BK, Chatterjee S (2015) Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. *Indian J Med Microbiol* 33 Suppl:153-156.
35. Panato CS, Figueredo ED, Bassi D, Felipe IMA, Firmo WCA, Rêgo AS, Silva FMAM (2019) Evaluation of functional disability after Chikungunya infection. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* 52: 1-7.
36. Brasil. Ministério da Saúde (2020) Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019. *Bol Epidemiol* 51: Nº 33.
37. Magalhaes T, Braga C, Cordeiro MT, Oliveira ALS, Castanha PMS, Maciel APR, Amancio NML, Gouveia PN, Peixoto-da-Silva VJ, Peixoto TFL, Britto H, Lima PV, Lima ARS, Rosenberger KD, Jaenisch T, Marques ETA (2017) Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 6: 1-25.
38. Jaffar-bandjee MC, Ramfu LD, Gauzere BA, Hoarau JJ, Krejbich-trotot P, Robin S, Ribera A, Selambarom J, Gasque P (2014) Emergence and clinical insights into the pathology of Chikungunya virus infection. *Journal Expert Review of Anti-infective Therapy* 8: 987-996.
39. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, Germonneau P, Quatresous I (2009) Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect* 137: 534-541.
40. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah SV, Shah SK, Sheth JK, Sudeep AB, Tripathy AS, Mishra AC (2006) Systemic involvements and fatalities during chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol* 46: 145-149.
41. Gerardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, Boisson V, Borgherini G, Staikowsky F, Schramm F, Lecuit M, Michault A, Encephalchik Study Group (2016) Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on la Reunion Island, 2005-2009. *Neurology* 86: 94-102.
42. Weaver SC, Lecuit M (2015) Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 372: 1231-1239.
43. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Guzmán L, Beltrán M, Gasque P, Mejía-García C, Viasus D (2018) Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *J Clin Virol* 103: 16-18.

44. Ferreira MLB, Albuquerque MFPM, Brito CAA, França RFO, Moreira AJP, Machado MIM, Melo RP, Medialdea-Carrera R, Mesquita SD, Santos ML, Mehta R, Silva RR, Leonhard SE, Ellul M, Rosala-Hallas A, Burnside G, Turtle L, Griffiths MJ, Jacobs BC, Bhojak M, Willison HJ, Pena LJ, Pardo CA, Ximenes RAA, Martelli CMT, Brown DWG, Cordeiro MT, Lant S, Solomon T (2020) Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. *Lancet Neurol* 19: 826–839.
45. Chusri S, Siripaitoon P, Hirunpat S, Silpapojakul K (2011) Short Report: Case Reports of Neuro-Chikungunya in Southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 85: 386–389.
46. Lima ECB, Januário AMS, Fortuna EG, Real MEC, Lacerda HR. Chikungunya encephalitis: report of a fatal case in Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 62: e40.
47. Angelo JR, Fuller TL, Leandro BBS, Praça HLF, Marques RD, Ferreira JMC, Pupe CCB, Perez OC, Nielsen-Saines K, Nascimento OJM, Sabroza PC (2020) Neurological complications associated with emerging viruses in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 148 Suppl 2: 70–75.
48. Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R (2013) Chikungunya and the eye: a review. *Journal of ophthalmic inflammation and infection* 3: 1-9.

Tabela 1. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais relacionadas a alta hospitalar ou óbito dos pacientes com neuro-chikungunya ($n=71$).

Características	Alta hospitalar		Óbito (n = 31)	p-valor (Óbito x alta)*
	Presença de incapacidade (n = 30)	Ausência de incapacidade (n = 10)		
Sexo				
Masculino	15 (50.0%)	2 (20.0%)	20 (64.5%)	0.066
Feminino	15 (50.0%)	8 (80.0%)	11 (35.5%)	
Idade (anos)				
Menor de 21 anos	6 (20.0%)	4 (40.0%)	2 (6.5%)	0.010 ^a
De 20 a 64	17 (56.7%)	4 (40.0%)	12 (38.7%)	
65 anos e mais	7 (23.3%)	2 (20.0%)	17 (54.8%)	
Admissões em hospitais				
1unidade hospitalar	20 (66.7%)	8 (80.0%)	8 (25.8%)	<0.001 ^a
≥ 2unidades hospitalares	10 (33.3%)	2 (20.0%)	23 (74.2%)	
Tempo de internamento (dias)				
De 0 a 5	6 (20.0%)	8 (80.0%)	4 (12.9%)	0.053
De 6 a 10	5 (16.7%)	0 (0%)	9 (29.0%)	
≥ 11 dias	19 (63.3%)	2 (20.0%)	18 (58.1%)	
Presença de comorbidade				
Nenhuma	14 (46.7%)	5 (50.0%)	9 (29.0%)	0.200
Pelo menos uma	12 (40.0%)	3 (30.0%)	13 (42.0%)	
Mais de uma	4 (13.3%)	2 (20.0%)	9 (29.0%)	
Comorbidades				
HAS	11 (36.7%)	2 (20.0%)	17 (54.8%)	0.059
Diabetes melittus	2 (6.5%)	1 (10.0%)	11 (35.5%)	0.033 ^a
HIV	2 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neoplasia	1 (3.2%)	1 (10.0%)	0 (0%)	
Epilepsia	0 (0%)	1 (10.0%)	0 (0%)	
Manifestações clínicas virais				
Febre	24 (80.0%)	9 (90.0%)	30 (96.8%)	0.126
Mialgia	20 (66.7%)	4 (40.0%)	16 (51.6%)	0.480
Dor de cabeça	14 (46.7%)	8 (80.0%)	11 (35.5%)	0.102
Artralgia				
Não	9 (30.0%)	8 (80.0%)	9 (29.0%)	0.067
Artralgia leve/moderada	4 (13.3%)	2 (20.0%)	1 (3.2%)	
Artralgia intensa	17 (56.7%)	0 (0%)	21 (67.8%)	
Co-infecção vírus dengue				
Não	22 (73.3%)	6 (60.0%)	27 (87.1%)	0.158
Sim	8 (26.7%)	4 (40.0%)	4 (12.9%)	
Exames laboratoriais				
Plaquetas (valores<140.000µL)	6 (30.0%)	1 (12.5%)	14 (46.7%)	0.060
Uréia (valores>40 mg/dL)	6 (30.0%)	1 (12.5%)	21 (70.0%)	<0.001 ^a
Creatinina (valores>1.3mg/dL)	6 (30.0%)	4 (50.0%)	15 (50.0%)	0.709
Sem registro	12	4	1	-

Fonte: Autora (2020).

HAS = hipertensão arterial sistêmica; HIV: vírus da imunodeficiência humana. ^a = Diferença estatisticamente significativa.

*O cálculo do *p* valor foi em relação a comparação dos grupos alta hospitalar (presença de incapacidade e ausência de incapacidade) versus óbito.

Tabela 2. Características neurológicas, de imagem, líquóricas e condutas terapêuticas relacionadas com alta hospitalar ou óbito nos pacientes com neuro-chikungunya ($n=71$).

Características	Alta hospitalar		Óbito ($n = 31$)	p-valor (Óbito x alta)*
	Presença de incapacidade ($n = 30$)	Ausência de incapacidade ($n = 10$)		
Tempo de início sintomas do CHIKV e sintomas neurológicos (dias) ^b	6 (3 – 17) ^b	6 (2 – 13) ^b	5 (3 – 13)	0.509
Duração dos sintomas neurológicos (dias) ^b	16 (9 – 33) ^b	9,5 (3 – 20) ^b	10 (7 – 28)	0.498
Manifestações neurológicas				
Rebaixamento de consciência	10 (33.3%)	4 (40.0%)	24 (77.4%)	0.013 ^a
Crise convulsiva	4 (13.3%)	2 (20.0%)	8 (25.8%)	0.257
Desorientação	10 (33.3%)	5 (50.0%)	16 (51.6%)	0.235
Perda de força membros inferiores	21 (70.0%)	4 (40.0%)	16 (51.6%)	0.235
Perda de força membros superiores	10 (33.3%)	2 (20.0%)	8 (25.8%)	0.696
Exame de neuroimagem				
Com alteração	18 (85.7%)	2 (22.2%)	12 (70.6%)	0.021 ^a
Sem alteração	3 (14.3%)	7 (77.8%)	5 (29.4%)	
Sem registro	9	1	14	
Síndrome neurológica				
Síndrome de Guillain-Barré	11 (44.0%)	0 (0%)	10 (45.4%)	0.460
Encefalite viral	7 (28.0%)	2 (33.3%)	6 (27.3%)	0.242
Mielite viral	5 (20.0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0.006 ^a
Meningoencefalite	1 (4.0%)	2 (33.3%)	6 (27.3%)	0.332
Miosite	1 (4.0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0.130
Não definido	5	4	9	
Alteração de LCR				
Não	9 (34.6%)	4 (50.0%)	0 (0%)	0.001 ^a
Sim	17 (65.4%)	4 (50.0%)	21 (100%)	
Sem registro	4	2	10	
Tratamento				
Soro fisiológico 0.9%	25 (83.3%)	9 (90.0%)	25 (80.6%)	0.627
Antibiótico	14 (46.7%)	2 (20.0%)	26 (83.9%)	0.010 ^a
Corticóide	9 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (6.5%)	0.039 ^a
Imunoglobulina	7 (23.3%)	0 (0%)	9 (29.0%)	0.250
Plasmaférese	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0.854
Nenhum	2 (6.6%)	1 (10.0%)	2 (6.5%)	0.864
Duração de tratamento (dias)				
0 a 5	20 (66.6%)	6 (60.0%)	19 (61.3%)	0.881
6 a 10	4 (13.4%)	3 (30.0%)	5 (16.1%)	
≥ 11	6 (20.0%)	1 (10.0%)	7 (22.6%)	

Fonte: Autora (2020).

CHIKV = vírus chikungunya; LCR = líquido cefalorraquidiano; ^a = Diferença estatisticamente significativa; ^b = Mediana (P25; P75). *O cálculo do *p valor* foi em relação a comparação dos grupos alta hospitalar (presença de incapacidade e ausência de incapacidade) versus óbito.

Tabela 3 - Características dos pacientes com neuro-chikungunya de acordo com o tipo de incapacidade ($n=30$).

ID	Tipo de incapacidade	Sexo	Idade (anos)	Manifestações neurológicas (na admissão hospitalar)						Neuroimagem	Síndrome neurológica	Tratamento neurológico	LCR				Resultado laboratorial do vírus chikungunya			
				Rebaixamento consciência	Convulsão	Desorientação	Paresia MMII	Paresia MMSS	Outro				Celularidade	Hemácias	Proteína	Glicose	IgM (soro)	IgM (líquor)	qRT-PCR (soro)	qRT-PCR (líquor)
1	Paraparesia	F	49	Não	Não	Não	Não	Não	Alteração sensitiva/ rigidez muca	Alterado	Meningoradiculomielite	Metilprednisolona	56	0	141	65	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
2	Quadríparesia	F	41	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Alteração deambulação	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina	1	0	34	51	Positivo	Positivo	-	-
3	Paraparesia	M	43	Não	Não	Não	Sim	Não	Alteração deambulação/ rigidez muca	Alterado	Mielite	Metilprednisolona	128	0	47	87	Positivo	Positivo	-	-
4	Paraparesia	F	79	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Alteração deambulação	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	Hidro cortisona+ prednisona	0,33	0	29	50	Positivo	Positivo	-	-
5	Quadríparesia	M	57	Não	Não	Não	Sim	Sim	-	-	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina	3,24	0	172	58	Positivo	Positivo	-	-
6	Paraparesia	M	10	Não	Não	Não	Sim	Não	Alteração deambulação/ tremores	Alterado	Não definido	Dexametasona	52	0	85	32	Positivo	Positivo	-	-
7	Paraparesia	M	29	Não	Não	Não	Sim	Sim	Alteração deambulação/ tontura	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina	64	0	86	94	Positivo	Positivo	-	-
8	Paraparesia	F	42	Não	Não	Não	Sim	Não	Tremores	Alterado	Não definido	-	123	0	202	82	Positivo	Positivo	-	-
9	Quadríparesia	M	37	Não	Não	Não	Não	Não	Alteração sensitiva/ Alteração motora	Sem alterações	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina	2	0	353	65	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
10	Quadríparesia	F	19	Não	Não	Não	Sim	Sim	Alteração deambulação/ Alteração sensitiva	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina+ Hidrocortisona	1,33	0	57	70	Positivo	Positivo	-	-
11	Paraparesia	M	12	Não	Não	Não	Sim	Não	Alteração deambulação	-	Miosite	-	-	-	-	-	Positivo	Positivo	-	-
12	Paraparesia	F	6	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Rigidez muca	Alterado	Encefalite	Dexametasona	1632	0	266	15	Positivo	Positivo	Positivo	-
13	Paraparesia	M	66	Não	Não	Não	Sim	Não	Alteração deambulação/ Hemorragia digestiva	Sem alterações	-	-	2	4000	143	42	Positivo	Positivo	-	-
14	Paraparesia	M	69	Não	Sim	Não	Sim	Não	-	Alterado	Mielite	-	1	10	45	53	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
15	Paraparesia	F	74	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Alteração motora	-	Encefalite	-	36	0	52	42	Positivo	Positivo	-	-
16	Paraparesia	M	56	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Mudança comportamento	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina	1	0	148	34	Positivo	Positivo	-	-
17	Paraparesia	M	17	Não	Não	Não	Sim	Não	Alteração deambulação	-	Poliradiculomielite	Imunoglobulina+ Dexametasona	1,92	0	106	54	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
18	Quadríparesia	F	25	Não	Não	Não	Sim	Sim	Alteração deambulação/ Alteração visual	Alterado	Mielite + neurite óptica	Pulso metilprednisona	16	0	41	60	Positivo	-	-	-
19	Monoparesia membro inferior	F	7	Não	Não	Não	Não	Não	Alteração deambulação/ Alteração motora	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	-	4	0	90	60	Positivo	Positivo	-	-
20	Monoparesia membro inferior	F	51	Sim	Não	Não	Não	Sim	Alteração sensitiva	-	Radiculopatia	Pulso metilprednisona	-	-	-	-	Positivo	-	-	-
21	Desorientação	F	75	Sim	Não	Sim	Não	Não	-	Sem alterações	Encefalite	Pulso metilprednisona	-	-	-	-	Positivo	-	-	-
22	Paraparesia	F	42	Não	Não	Não	Sim	Não	Rigidez muca	-	Mielite	Metilprednisolona	0,33	0	548	74	Positivo	-	-	-
23	Paraparesia	F	75	Sim	Sim	Sim	Não	Não	-	Alterado	Encefalopatia	Metilprednisolona+pr ednisona	0,66	0	100	40	Positivo	-	-	-
24	Paraparesia	F	51	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Alteração motora/ tonturas	Alterado	Encefalite	Dexametasona	40	0	111	44	Positivo	-	-	-
25	Paraparesia	F	51	Não	Não	Não	Sim	Não	-	Alterado	Síndrome Guillain-Barré	Dexametasona	0,53	0	41	22	Positivo	-	-	Negativo
26	Paraparesia	M	46	Não	Não	Não	Sim	Sim	Mudança comportamento	-	Síndrome Guillain-Barré	Imunoglobulina	0,55	0	110	25	Positivo	Negativo	-	-
27	Paraparesia	M	56	Não	Não	Não	Sim	Não	Alteração motora	Alterado	Mielite	Pulso metilprednisona	5	0	62	48	Positivo	Positivo	-	-
28	Monoparesia membro superior	M	35	Sim	Não	Sim	Não	Não	Alteração motora	Alterado	Meningoencefalite	Plasmaférese	170	0	130	39	Positivo	-	-	-
29	Paraparesia	M	62	Não	Não	Não	Sim	Sim	Alteração deambulação/ Alteração sensitiva	-	Síndrome Guillain-Barré	-	1,33	0	114	62	-	-	Positivo	-
30	Monoparesia membro inferior	M	89	Sim	Não	Sim	Não	Não	Mudança comportamento	-	Encefalite	Metilprednisolona	-	-	-	-	Positivo	-	-	-

Fonte: Autora (2020).

ID = identificação do paciente; F = feminino; M = masculino; MMII = membros inferiores; MMSS = membros superiores; IgM = Imunoglobulina M; qRT-PCR = PCR quantitativa em tempo real.

Tabela 4 - Características dos óbitos dos pacientes com neuro-chikungunya (n=31).

ID	Sexo	Idade (anos)	Comorbidades			Manifestações neurológicas (na admissão hospitalar)					Síndrome neurológica	Tratamento neurológico	LCR				Resultado laboratorial do vírus chikungunya			
			Diabetes Melittus	HAS	Outra	Rebaixamento consciência	Convulsão	Desorientação	Paresia MMII	Paresia MMSS			Celularidade	Hemácias	Proteína	Glicose	IgM (soro)	IgM (líquor)	qRT-PCR (soro)	qRT-PCR (vísceras)
1	M	57	Sim	Sim	-	Sim	Sim	-	-	-	Encefalite	-	98	0	161	81	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
2	M	74	-	Sim	Doença renal	-	-	Sim	-	Sim	Encefalite	-	124	0	182	91	Positivo	Positivo	-	Positivo
3	M	86	-	Sim	-	Sim	-	-	Sim	-	SGB	Imunoglobulina+ Hidrocortisona	20	2.5	193	49	Positivo	Positivo	-	-
4	F	67	-	Sim	-	-	-	-	Sim	-	SGB	Imunoglobulina	100	0	133.7	70	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
5	M	72	-	-	-	Sim	-	Sim	-	-	Meningoencefalite	-	170	0	130	39	Positivo	Positivo	-	Positivo
6	M	71	-	-	-	Sim	-	-	Sim	-	SGB	Imunoglobulina	19.3	0	162	56	Positivo	Positivo	-	-
7	M	66	Sim	Sim	Tabagismo	Sim	-	Sim	Sim	-	Não definido	Pulso metilprednisona	12	0	86	64	Positivo	Positivo	-	Positivo
8	F	1	-	Sim	-	Sim	Sim	-	-	-	ADEM	Metilprednisolona +dexametasona	0.66	0	120	87	Positivo	-	-	Positivo
9	F	51	-	-	Doença renal	Sim	-	Sim	Sim	-	Encefalite	-	-	-	-	-	Positivo	-	Positivo	-
10	F	75	Sim	Sim	-	Sim	-	-	Sim	-	Encefalite	-	5	0	83	95	Positivo	-	-	Positivo
11	M	67	-	-	-	-	-	Sim	Sim	Sim	SGB	Imunoglobulina	0.66	0	167	48	Positivo	-	-	Positivo
12	F	17	-	-	-	-	-	Sim	-	-	Não definido	Imunoglobulina	-	-	-	-	Positivo	-	-	-
13	M	72	-	Sim	Artrose	Sim	-	Sim	Sim	-	SGB	Imunoglobulina	1.3	0	110	40	Positivo	-	-	Positivo
14	M	63	-	-	-	Sim	Sim	Sim	-	-	Encefalite	-	-	-	-	-	Positivo	Positivo	-	Positivo
15	M	75	-	Sim	-	-	-	-	Sim	-	SGB	Imunoglobulina+ Hidrocortisona	52	0	180	45	Positivo	Positivo	-	-
16	M	49	Sim	Sim	-	Sim	Sim	-	-	-	Encefalite	Hidrocortisona	-	-	-	-	Positivo	Positivo	-	Positivo
17	F	72	Sim	-	-	Sim	Sim	Sim	-	-	Não definido	Plasmaférese +Hidrocortisona	-	-	-	-	Positivo	-	-	Positivo
18	M	94	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-	-	Não definido	Dexametasona	98	0	102	32	Positivo	-	-	Positivo
19	M	50	Sim	-	-	Sim	-	Sim	-	-	Não definido	-	-	-	-	-	Positivo	Positivo	-	-
20	M	74	Sim	Sim	-	Sim	-	-	Sim	Sim	SGB	-	-	-	-	-	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
21	F	80	-	Sim	-	Sim	-	-	Sim	-	Meningoencefalite	Hidrocortisona	8.3	0	110	44	Positivo	Positivo	-	-
22	F	54	-	Sim	-	Sim	Sim	Sim	-	-	Meningoencefalite	-	-	-	-	-	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
23	M	63	Sim	-	-	-	-	-	Sim	Sim	SGB	Imunoglobulina+ Hidrocortisona	-	-	-	-	Positivo	Positivo	Negativo	-
24	F	63	Sim	Sim	-	Sim	-	-	Sim	Sim	SGB	Imunoglobulina +hemácias	0.3	0	93	52	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
25	M	73	-	-	-	Sim	Sim	Sim	-	-	Meningoencefalite	-	1	0	127	34	Positivo	-	-	Positivo
26	M	24	-	-	Doença renal	Sim	-	-	Sim	-	Não definido	Hidrocortisona	3	0	84	30	Positivo	-	-	-
27	F	38	-	Sim	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Meningoencefalite	-	69.3	0	117	67	Positivo	Positivo	-	-
28	M	61	Sim	Sim	Etilista	-	-	Sim	Sim	Sim	Meningoencefalite	Dexametasona	64	0	125	32	-	-	Positivo	-
29	M	87	-	-	-	Sim	-	-	-	-	Não definido	Hidrocortisona	42.3	0	120	72	Positivo	-	-	Positivo
30	F	76	Sim	-	Doença renal	Sim	-	-	-	-	Não definido	Hidrocortisona	-	-	-	-	Positivo	-	-	Positivo
31	M	50	-	-	-	Sim	-	Sim	-	-	Não definido	-	1	0	115	62	Positivo	-	-	Positivo

Fonte: Autora (2020).

ID = identificação do paciente; F = feminino; M = masculino; MMII = membros inferiores; MMSS = membros superiores; SGB = Síndrome de Guillain-Barré; ADEM: Encefalomielite Aguda Disseminada; IgM=Imunoglobulina M; qRT-PCR=PCR quantitativa em tempo real.

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que:

- a) A taxa de mortalidade foi maior nas síndromes neurológicas associadas as arboviroses e a probabilidade de morte entre os pacientes com DENV, CHIKV ou ZIKV foi 6 vezes maior do que em pacientes diagnosticados com outra etiologia;
- b) A coinfeção DENV/CHIKV aumentou em 9 vezes o risco de morte quando comparado aos outros diagnósticos;
- c) A análise de sobrevida confirma a menor probabilidade de sobrevida em pacientes com complicações neurológicas por DENV, CHIKV ou ZIKV quando comparado a outras etiologias;
- d) Rebaixamento do nível de consciência, desorientação, presença de comorbidades (particularmente, diabetes mellitus), idade mais avançada e alterações no nível de proteína e celularidade do LCR podem ser considerados fatores de risco;
- e) Vale salientar que dentre os pacientes confirmados com síndromes neurológicas associada ao CHIKV (n=71), aproximadamente 86% evoluíram com desfecho de incapacidade ou óbito, demonstrando a gravidade destas complicações;
- f) Além disto, enfatizamos a importância do LCR e da neuroimagem para evidenciar achados de lesões no SNC e SNP auxiliando no diagnóstico e conduta terapêutica dos casos;
- g) Ressaltamos que é fundamental sensibilizar a vigilância epidemiológica das unidades de saúde para notificação de novos casos, coleta e envio de amostras, em tempo oportuno, para o diagnóstico laboratorial das arboviroses.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. M. *et al.* Neurite óptica pós-infecção por Zika vírus: relato de Caso. **Revista Científica do Hospital Santa Rosa**, n. 8, p. 74-77, 2018.

ACEVEDO, N. *et al.* Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus in cerebrospinal fluid from adults with neurological manifestations, Guayaquil, Ecuador. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. 42, p. 1–6, 2017.

AZEVEDO, R.S.S.; OLIVEIRA, C.S.; VASCONCELOS, P.F.C. Risco do chikungunya para o Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 18, p. 49:58, 2015.

ARAÚJO, F. M. C. *et al.* Dengue in patients with central nervous system manifestations, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 677-679, 2012.

ABENSUR H. Biomarcadores na Nefrologia. Roche Diagnóstica Brasil Ltda, São Paulo, 2011.

ARAGÃO, R. E. M. *et al.* Bilateral optic neuritis after dengue viral infection: case report. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 2, p. 175-178, 2010.

ARPINO, C.; CURATOLO, P.; REZZA, G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. **Reviews in Medical Virology**, v. 19, n. 3, p. 121-129, 2009.

AHMAD, R.; LATIFF, A. K. A.; RAZAK, S. A. Myalgia Cruris Epidemica: an unusual presentation of dengue fever. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 38, n. 6, p. 1084–1087, 2007.

BRASIL. **Óbito por arboviroses no Brasil, 2008 a 2019**, Brasília, DF, 2020.

BRASIL. **Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais**, Brasília, DF, 2019.

BRASIL. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017**, Brasília, DF, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância sentinela de doenças neuroinvasivas por arbovírus**. Brasília, DF, 2017a.

BRASIL. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017**, Brasília, DF, 2017b.

BRASIL. **Chikungunya: Manejo Clínico**, Brasília, DF, 2017c.

BRASIL. **Protocolo de investigação de óbitos por arbovírus urbanos no Brasil – dengue, chikungunya e zika**, Brasília, DF, 2016a.

BRASIL. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**, Brasília, DF, 2016b.

- BINGHAM, A. M. Comparison of test results for Zika virus RNA in urine, serum, and saliva specimens from persons with travel-associated Zika virus disease – Florida 2016. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, n.18, p. 475-478, 2016.
- BECKHAM, J. D. *et al.* Zika virus as an emerging global pathogen: neurological complications of Zika virus. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 7, p. 875-879, 2016.
- BRASIL. **Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença**, Brasília, DF, 2015.
- BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**, Brasília, DF, 2014.
- BALDAÇARA, L. *et al.* Behavior disorder after encephalitis caused by dengue. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 25, n. 1, p. E44, 2013.
- BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 25, n. 496, p. 504–507, 2013.
- BURT, F. J. *et al.* Chikungunya: a re-emerging virus. **Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662-671, 2012.
- BLACKSELL, S. D. *et al.* Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 19, n. 5, p. 804-810, 2012.
- BRADLEY, W. G. *et al.* **Neurology in Clinical Practice – Principles of Diagnosis and Management**. Philadelphia, USA: Elsevier, 2012. 983 p.
- BLACKSELL, S. D. *et al.* Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 60, n. 1, p. 43-49, 2008.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 2, p.113-118, 2007.
- BARKHAM, T. M. *et al.* The performance of RT-PCR compared with a rapid serological assay for acute dengue fever in a diagnostic Laboratory. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.100, n. 2, p. 142-148, 2006.
- CHEN, J. J. *et al.* Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive optic neuritis: Clinical characteristics, radiologic clues, and outcome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 195, p. 8-15, 2018.
- CERNY, T., *et al.* The range of neurological complications in chikungunya fever. **Neurocritical Care**, v. 27, n. 3, p. 447-457, 2017.
- COSTA, J. M. B. S. *et al.* Painei estadual de monitoramento da infecção pelo vírus Zika e suas complicações: caracterização e uso pela Vigilância em Saúde. **Saúde em debate**, v. 41, n. 3, 2017.

- CHERABUDDI, K. *et al.* Zika and Chikungunya virus co-infection in a traveller returning from Colombia, 2016: virus isolation and genetic analysis. **JMM Case Reports**, v. 3, n. 6, p. 1-6, 2016.
- CAO-LORMEAU, V. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **Lancet**, v.387, n. 9, p.1531-9, 2016.
- CARTEAUX, G. *et al.* Zika virus associated with meningoencephalitis. **New England Journal of medicine**, v. 374, n. 21, p. 1595-1596, 2016.
- CASTRO, A. P. C. R.; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. S. Chikungunya: a visão do clínico de dor. **Revista Dor**, v. 17, n. 4, p. 299-302, 2016.
- CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Disease**, v. 21, n. 10, p. 1885-1886, 2015.
- CARDOSO, C. W. *et al.* Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Disease**, v. 21, n. 12, p. 2274-2276, 2015.
- CAO-LORMEAU, V. M. *et al.* Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. **Emerging Infectious Disease**, v. 20, n. 6, p. 1085-1086, 2014.
- CRUZ, Jaqueline Silva. **Avaliação de testes diagnósticos para a identificação da infecção pelo vírus da dengue em pacientes com síndrome febril aguda**. 2014. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.
- CAROD-ARTAL, F. J. *et al.* Neurological complications of dengue virus infection. **Lancet Neurology**, v. 12, n. 9, p. 906–919, 2013.
- CAGLIOTI, C. *et al.* Chikungunya virus infection: an overview. **The New Microbiologica**, v. 36, n. 3, p. 211-227, 2013.
- CHATERJI, S. *et al.* Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 2, p. 224-228, 2011.
- CHANTHAMAT, N.; SATHIRAPANYA, P. Acute transverse myelitis associated with dengue viral infection. **Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 33, n. 44, p. 425–427, 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Arboviral zoonosis transmission cycle**, 2008.
- CORDEIRO, M. T. *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995–2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 605–611, 2007.
- CRUZ-VILLEGAS, V.; BERROCAL, A. M.; DAVIS, J. L. Bilateral choroidal effusions associated with dengue fever. **Retina**, v. 23, n. 4, p. 576-578, 2003.

CHAN, D. P. *et al.* Ophthalmic complications of dengue. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 285-289, 2006.

CHAPPUIS, F. *et al.* Dengue fever and long thoracic nerve palsy in a traveler Returning from Thailand. **Journal of Travel Medicine**, v. 11, n. 2, p. 112–114, 2004.

CHIEN, J.; ONG, A.; LOW, S.Y. Anunusual complication of dengue fever. **Singapore Medical Journal**, v. 49, n. 12, p. e340–e342, 2008.

CHEW, N. K. *et al.* Guillain–Barre syndrome with antecedent dengue infection: a report of two cases. **Neurological Journal of South East Asia**, v. 3, p. 85–86, 1998.

DACIE; LEWIS. **Practical Haematology**. 12th Edition, 2017.

DIALLO, A. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis after dengue. **IDCases**, v. 21, n. 2, p. 1-3, 2020.

DOMINGUES, R. B.; KUSTER, G. W. Diagnosis and management neurologic manifestations associated with acute dengue virus infection. **Journal of Neuroinfectious Diseases**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 2014.

DUPONT-ROUZEYROL, M. *et al.* Epidemiological and molecular features of dengue virus type-1 in New Caledoni, South Pacific, 2001–2013. **Virology Journal**, v. 11, n. 61, p. 1-6, 2014.

DUFFY, M. R. *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009.

ECONOMOPOULOU, A. *et al.* Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. **Epidemiology and Infection**, v. 137, n. 4, p. 534-41, 2009.

ESACK, A.; TEELUCKSINGH, S.; SINGH, N. The Guillain Barré syndrome following dengue fever. **West Indian Medical Journal**, v. 48, n. 1, p. 36–37, 1999.

FERREIRA M. L. B. *et al.* Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **Lancet Neurology**, v.19. n. 10, p. 826–839, 2020.

FERREIRA, M. L. B. Neurologic Manifestations of Arboviruses in the Epidemic in Pernambuco, Brazil. **Neurology**, v. 87, n. 2, p. e20-e25, 2016.

FONTES, B. M. Zika vírus relacionados com iridociclite hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 79, n. 1, p. 63-63, 2016.

FONG, C. Y. *et al.* Longitudinal extensive transverse myelitis with cervical epidural haematoma following dengue virus infection. **European Journal Paediatric Neurology**, v. 20, n. 3, p. 449–453, 2016.

FARES, R. C. G. *et al.* Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed Research International**, v. 5, n. 30, p. 1-13, 2015.

FELIX, A. C. *et al.* Low sensitivity of NS1 protein tests evidenced during a dengue type 2 virus outbreak in Santos, Brazil, in 2010. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 19, n. 12, p. 1972-1976, 2012.

FAYE, O. *et al.* One-step RT-PCR for detection of Zika virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 43, n. 1, p. 96-101, 2008.

FARNON, E. C.; SEJVAR, J. J.; STAPLES, J. E. Severe disease manifestations associated with acute chikungunya virus infection. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 9, p. 2682-2683, 2008.

FITCH, M. T. *et al.* Emergency department management of meningitis and encephalitis. **Infectious Disease Clinics of North América**, v. 22, n. 1, p. 33-52, 2008.

FINSTERER, J.; KONGCHAN, K. Severe, persisting, steroid-responsive dengue myositis. **Journal of Clinical Virology**, v. 35, n. 4, p. 426-428, 2006.

FERREIRA, M. L. B. *et al.* Neurological manifestations of dengue: study of 41 cases. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 63, n. 2B, p. 488-493, 2005.

GARG, R. K. *et al.* Cortical laminar necrosis in dengue encephalitis—a case report. **BMC Neurology**, v. 17, p. 79, 2017.

GÉRARDIN, P. *et al.* Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Reunion Island, 2005-2009. **Neurology**, v. 86, n. 1, p. 94-102, 2016.

GARCIA, E. W. Relato de caso: miosite causada por vírus da dengue. **Residência Pediátrica**, v. 5, n. 1, p. 36-39, 2015.

GOURINAT, A. C. *et al.* Detection of Zika virus in urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84-86. 26, 2015.

GUPTA, M. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis associated with dengue infection: a case report with literature review. **Journal of the Neurology Science**, v. 335, n. 1-2, p. 216-218, 2013.

GAURI, L. A. *et al.* Post chikungunya Brain stem encephalitis. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 60, p. 68-69, 2012.

GUZMAN, M. G. *et al.* Multi-country evaluation of sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 Elisa assays for dengue diagnosis. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 8, p. e811, 2010.

GUPTA, A. *et al.* Uveitis following dengue fever. **Eye (London, England)**, v. 23, n. 4, p. 873-876, 2009.

HUGH, J. W.; BART, C. J.; PIETER, A. V. D. Guillain-Barré syndrome: a systematic review. **Lancet**, v. 388, n. 10045, p. 717-727, 2016.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerging Infectious Disease**, v. 15, n. 9, p. 1347-1350, 2009.

HUGHES, R. A. *et al.* Immunotherapy for Guillain–Barré syndrome: a systematic review. **Brain**, v. 130, p. 2245–2257, 2007.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644-1652, 2007.

HASEBE, F. *et al.* Combined detection and genotyping of Chikungunya virus by a specific reverse transcription-polymerase chain reaction. **Journal of Medical Virology**. v. 67, n. 3, p. 370- 374, 2002.

HUGHES; VAN DER MECHÉ. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, p. 1-4, 2000.

IOOS, S. *et al.* Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 44, n. 7, p. 302-307, 2014.

JUNIOR, V. L. P. *et al.* Zika Virus: A Review to Clinicians. **Acta Medica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 760-765, 2015.

JAIN, R. S. *et al.* Acute hypokalemic quadriplegia: an atypical neurological manifestation of dengue virus. **Journal of Neurovirology**, v. 20, p. 103–104, 2014.

JHA, S.; ANSARI, M. K. Dengue infection causing acute hypokalemic quadriplegia. **Neurology India**, v. 58, n. 4, p. 592–594, 2010.

KAWLE, A. P. *et al.* Seroprevalence and clinical manifestations of Chikungunya virus infection in rural areas of Chandrapur, Maharashtra, **India Journal of Vector Borne Diseases**, v. 54, p. 35-43, 2017.

KAHLOUN, R. *et al.* Infectious optic neuropathies: a clinical update. **Eye Brain**, v. 7, p. 59-81, 2015.

KRAMER, A. H. Viral encephalitis in the ICU. **Critical Care Clinics**, v. 29, n. 3, p. 621-649, 2013.

KUWABARA, S.; YUKI, N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. **Lancet Neurology**, v. 12, n.12, p. 1180-1188, 2013.

KUCHARZ, E. J.; CEBULA-BYRSKA, I. Chikungunya fever. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 4, p. 325-329, 2012.

KUMAR, R. *et al.* Prevalence of dengue infection in north Indian children with acute hepatic failure. **Annals of Hepatology**, v. 7, n. 1, p. 59-62, 2008.

KRISHNAN, C. *et al.* Demyelinating disorders: update on transverse myelitis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 6, p. 236-236, 2006.

KALITA, J. *et al.* Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis? **Electromyography and Clinical Neurophysiology**, v. 45, n. 6, p. 357–361, 2005.

KUMAR, S.; SUBHASHINI, P. Guillain Barré syndrome occurring in the course of dengue fever. **Neurology India**, v. 53, n. 2, p. 250–251, 2005.

KENNEDY, P. G. Viral encephalitis. **Journal of Neurology**, v. 252, n. 3, p. 268-272, 2005.
KUNISHIGE, M. *et al.* Preferential gray matter involvement in dengue myelitis. **Neurology**, v. 63, n. 10, p. 1980–1981, 2004.

KNEEN, R.; SOLOMON, T.; APPLETON, R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection—a disappearing skill? **Archives of Disease in Childhood**, v. 87, n. 3, p. 181-183, 2002.

KANTER, D. S. *et al.* Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. **Neurology**, v. 45, p.824–827, 1995.

LI, G. *et al.* Neurological manifestations of dengue infection. **Frontiers in cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 449, 2017.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 36, p. 1-7, 2016.

LUZ, K. G.; SANTOS, G. I. V; VIEIRA, R. M. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v. 24, n. 4, 2015.

LARIK, A. *et al.* Longitudinally extensive transverse myelitis associated with dengue fever. **BMJ Case Reports**, v. 2012, n. 11, p. 1-3, 2012.

LIMA, M. R. *et al.* New approach to dengue fatal cases diagnosis: NS1 antigen capture in tissues. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 5, p. e1147, 2011.

LABADIE, K. *et al.* Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 3, p. 894-906, 2010.

LEWTHWAITE, P. *et al.* Chikungunya Virus and Central Nervous System Infections in Children, India. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, p. 329-331, 2009.

LEBRUN, G. *et al.* Guillain Barré Syndrome after Chikungunya Infection. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 495-496, 2009.

LANCIOTTI, RS, K. O. L. *et al.* Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232-1239, 2008.

LALITHA, P. *et al.* Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. **American Journal of Ophthalmology**, v.144, n. 4, p. 552-556, 2007.

LAURENT, P. *et al.* Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. **Clinical Chemistry**, v. 53, n. 8, p. 1408-1414, 2007.

LOVOSEI, A. L. **Culicídeos (Mosquitos)**. Cimerman, b. (ed.) São Paulo: Atheneu, Cap. 6, p. 59-102, 2003.

LEÃO, R. N. *et al.* Isolation of dengue 2 virus from a patient with central nervous system involvement (transverse myelitis). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 401–404, 2002.

LUM, L. C. *et al.* Dengue encephalitis: a true entity? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 54, n. 3, p. 256–259, 1996.

LANCIOTTI, R. S. *et al.* Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 3, p. 545–551, 1992.

NOBREGA, M. E. B. *et al.* Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. **Epidemiologia e Serviços da Saude**, v. 27, n. 2, p. 1-11, 2018.

MEHTA, R. *et al.* The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. **Reviews in Medical Virology**, v. 28, n. 3, 2018.

MOTA, M. T. O. *et al.* Transverse myelitis as an unusual complication of dengue fever. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 2, p. 380–381, 2017.

MAURYA, P. K. *et al.* Rapidly resolving weakness related to hypokalemia in patients infected with dengue virus. **Journal of Clinical Neuromuscular Disease**, v. 18, n. 2, p. 72–78, 2016.

MOI, M. L.; TAKASAKI, T. Chikungunya Virus Growth and Fluorescent Labeling: Detection of Chikungunya Virus by Immunofluorescence Assay. **Methods in Molecular Biology**, v. 1426, p. 143-152, 2016.

MARTÍNEZ-PULGARÍN, D. F. *et al.* Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. **Travel Medicine Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 451-457, 2016.

MO, Z. *et al.* Acute transverse myelitis and subacute thyroiditis associated with dengue viral infection: a case report and literature review. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 4, p. 2331–2335, 2016.

MUDIN, R. N. Dengue incidence and the prevention and control program in Malaysia. **International Medical Journal Malaysia**, v. 14, n. 1, p. 5–9, 2015.

MISRA, U. K. *et al.* Central nervous system and muscle involvement in dengue patients: a study from a tertiary care center. **Journal of Clinical Virology**, v. 72, n. 3, p. 146–151, 2015.

MADI, D. *et al.* Dengue encephalitis-A rare manifestation of dengue fever. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4(Suppl 1), S70–S72, 2014.

MISHRA, A. *et al.* Lateral rectus palsy in a case of dengue fever. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71(Suppl 1): S101–S103, 2013.

MAMDOUH, K. H. *et al.* Atypical dengue meningitis in Makkah, Saudi Arabia with slow resolving, prominent migraine like headache, phobia, and arrhythmia. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 5, n. 4, p. 183–186, 2013.

MISRA, U. K. *et al.* Dengue-associated transient muscle dysfunction: clinical, electromyography and histopathological changes. **Infection**, v. 40, n. 2, p. 125–130, 2012.

MURTHY, J. M. Neurological complications of dengue infection. **Neurology India**, v. 58, n. 4, p. 581–584, 2010.

MENGEL, T. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against brain. **Current Opinion in Neurology**, v. 20, n. 3, p. 247-254, 2007.

MISRA, U. K. *et al.* Neurological manifestations of dengue virus infection. **Journal of the neurological sciences**, v. 244, n. 1, p. 117-122, 2006.

MIAGOSTOVICH, M. P. *et al.* Complete genetic characterization of a Brazilian dengue virus type 3 strain isolated from a fatal outcome. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 307–313, 2006.

MUNTNER, P. *et al.* Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.16, n. 2, p. 529-533, 2005.

MURTHY, J. M. K. Acute Disseminated Encephalomyelitis. **Neurology India**, v. 50, n. 3, p.238-243, 2002.

MARTIN, D. A. *et al.* Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked Immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. **Journal Clinical Microbiology**, v. 38, p. 1823-1826, 2000.

OLIVEIRA, J. A.; FIRMINO, M. F.; CAVALCANTI, D. B. Guillain-Barré syndrome associated with arboviruses in the state of Pernambuco in 2016. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 32, n. 15, 2019.

OLAJIGA, O. M. Chikungunya Virus Seroprevalence and Associated Factors among Hospital Attendees in Two States of Southwest Nigeria: A Preliminary Assessment. **Immunological Investigations**, v. 46, n. 6, p. 552-565, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [homepage da internet]. **Microcefalia por Zika vírus uma emergência mundial** [Acesso em 15 Mar 2016]. Disponível em: http://brasil.elpais.com/brasil/2016/02/01/internacional/1454324995_784807.html.

OEHLER E. *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome: case report, French Polynesia, **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014.

OEHLER, E.; HÉNAFF, O. L.; GHAWCHE, F. Neurological manifestations of dengue. **Presse Medicale**, v. 41, n. 10, p. e547–e552, 2012.

PANATO, C. S. *et al.* Evaluation of functional disability after Chikungunya infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, n. 14, p. 1-7, 2019.

PRADHAN, F. *et al.* Case report: Zika Virus meningoencephalitis and myelitis and associated magnetic resonance imaging findings. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 2, p. 340-343, 2017.

PESSOA, R. *et al.* Investigation into an outbreak of dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus type 1. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 12, p. 1-9, 2016.

PINHEIRO, T. J. *et al.* Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 11, p. 937-943, 2016.

PITTOCK, S. J.; LUCCIENETTI, C. F. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. **Annals of The York Academy Sciences**, v. 1366, n. 1, p. 20-39, 2015.

PARASHAR, D.; CHERIAN, S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. **BioMed Research International**, v. 2014, n. 15, p. 1-11, 2014.

PUCCIONI-SOHLER, M.; ROSADAS, C.; CABRAL-CASTRO, M. J. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 71, n. 9B, p. 667-671, 2013.

PETER, S. *et al.* Isolated Bell's palsy-an unusual presentation of dengue infection. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 6, n. 1, p. 82-84, 2013.

PUCCIONI-SOHLER, M.; ORSINI, M.; SOARES, C. N. Dengue: a new challenge for neurology. **Neurology International**, v. 4, n. 3, p. 65-70, 2012.

PALIWAL, V. K. *et al.* Acute dengue virus myositis: a report of seven patients of varying clinical severity including two cases with severe fulminant myositis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 300, n. 1-2, p. 14-18, 2011.

PIMENTEL, L. H. C. *et al.* On the spectrum of acute dengue virus myositis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 307, n. 1-2, p. 178-179, 2011.

PEELING, R. W. *et al.* Evaluation of diagnostic tests: dengue. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, (Supp12), p. S30-8, 2010.

POLONI, T. R. R. S. Detecção e tipificação do vírus da dengue por RT-PCR em tempo real. Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 2009.

POTTS, J. A.; ROTHMAN, A. L. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. **Tropical Medicine & International Health**, v. 13, n. 11, p. 1328-1340, 2008.

PREECHAWAT, P.; POONYATHALANG, A. Bilateral optic neuritis after dengue viral infection. **Journal of Neuroo-ophthalmology**, v. 25, n. 1, p. 51-52, 2005.

PFEFFER, M. *et al.* Specific detection of Chikungunya virus using a RT-PCR/nested PCR combination. **Zoonoses and Public Health**, v. 49, n. 1, p. 49-54, 2002.

PANCHAROEN, C.; THISYAKORN, U. Neurological manifestation in dengue patients. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine Public Health**, v. 32, n. 2, p. 341–345, 2001.

PAUL, C.; DUPONT, B.; PIALOUX, G. Polyradiculonévrite aiguë secondaire à une dengue. *Presse Medicale*, v. 19, p. 1503, 1990.

QURESHI, N. K. *et al.* Guillain–Barre syndrome following dengue fever in adult patient. **Journal of medicine**, v. 13, n. 2, p. 246–249, 2012.

RASMUSSEN, S.A. Zika virus and birth defects- reviewing the evidence for causality. **The New England Journal of Medicine**, V. 374, p. 1981-1987, 2016.

ROTH, A. *et al.* Concurrent outbreaks of dengue, Chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 41, p. 209-229, 2014.

RATNAYAKE, E. C.; SHIVANTHAN, C.; WIJESIRIWARDENA, B. C. Diaphragmatic paralysis: a rare consequence of dengue fever. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 46, p. 1-3, 2012.

RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.104, n. 2, p. 89-96, 2010.

ROPPER, A.; SAMUELS, M. **Adams and Victor's Principles of Neurology**. 9th ed. New York: Mcgraw-hill, 2009. p. 39, 118, 271, 633, 952.

RAMOS, C. *et al.* Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever. **Journal of Neurovirology**, v. 4, n. p. 465–468, 1998.

RENGANATHAN, A.; KEONG, W.; TIN, C. Transverse myelitis in association with dengue infection. **Neurology Journal Southeast Asia**, v. 1, n. 1, p. 61–63, 1996.

STEGMANN-PLANCHARD, S. *et al.* Chikungunya, a risk factor for Guillain-Barre Syndrome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 6, p. 1233-1235, 2020.

SPENCER, L. Manejo da Encefalite Infecciosa na Terapia Intensiva. **Anaesthesia tutorial of the week**, v. 413, p. 1-10, 2019.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **Informe Técnico – nº 01/2018. Doença Neuroinvasica Relacionada às Arboviroses**, Recife, 2018.

SPALDING, S. M; SILVA, A. L. P. Vírus zika – Epidemiologia e diagnóstico laboratorial. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, e-1933, 2018.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **Atualização da nota técnica SEVS nº 08/2016. Vigilância sentinela das doenças neuroinvasivas relacionadas às arboviroses de importância para saúde pública**, Recife, 2017a.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **Boletim arboviroses SE01/2017**, 2017b.

STYCZYNSKI, A. R. *et al.* Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 8, 2017.

SAINI, L. *et al.* Dengue fever triggering hemiconvulsion hemiplegia epilepsy in a child. **Neurology India**, v. 65, n. 3, p. 636–638, 2017.

SIRIYAKORN, N.; INSIRIPONG, S. Fatal rhabdomyolysis in dengue hemorrhagic fever: a case report. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 46(Suppl. 1), p. 149–152, 2015.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **Boletim arboviroses SE01/2016**, Recife, 2016.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. **Protocolo de Vigilância de Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas associadas com arbovírus**. São Paulo, 2016.

STANAWAY, J. D. *et al.* The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet Infectious Disease**, v. 16, n. 6, p. 712–723, 2016.

SIMON, O. *et al.* Early Guillain-Barré Syndrome associated with acute dengue fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 77, p. 29–31, 2016.

STETTLER, K. *et al.* Specificity, cross-reactivity and function of antibodies elicited by Zika virus infection. **Science**, v. 353, n. 6301, p. 823–826, 2016.

SOLBRIG, M. V; PERNG, G. C. Current neurological observations and complications of dengue virus infection. **Current Neurology Neuroscience Reports**, v. 15, n. 6, p. 2–8, 2015.

SAHU, R. *et al.* Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study. **Neurology**, v. 83, n. 18, p. 1601–1609, 2014.

SEA, V. R. *et al.* Underreporting of dengue-4 in Brazil due to low sensitivity of the NS1 Ag test in routine control programs. **Plos One**, v. 8, n. 5, p. e64056, 2013.

SANTIAGO, G. A. *et al.* Analytical and clinical performance of CDC real time RT-PCR assay for detection and typing of dengue virus. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 7, p. e2311, 2013.

SCHILTE, C. *et al.* Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 2013.

SOARES, C. N. *et al.* Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 303, n. 1-2, p. 75–79, 2011.

SCOTT, T. F. *et al.* Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 7, n. 24, p. 2128–2134, 2011.

SHARMA, C. M. Guillain Barre syndrome occurring during dengue fever. **Journal of the Indian Medical Association**, v. 109, n. 9, p. 675–682, 2011.

SEJVAR, J. J. *et al.* Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Neuroepidemiology**, v. 36, n. 2, p. 123-133, 2011.

SUNDARAM, C. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis following dengue hemorrhagic fever. **Neurology India**, v. 58, n. 4, p. 599–601, 2010.

SANGLE, S. A. *et al.* Dengue myositis and myocarditis. **Neurology India**, v. 58, n. 4, p. 598–599, 2010.

SOARES, C. N. *et al.* Meningitis determined by oligosymptomatic dengue virus type 3 infection: report of a case. **International Journal of Infectious Disease**, v. 14, n. 2, p. e150–e152, 2010.

SIMON, F.; SAVINI, H.; PAROLA, P. Chikungunya: a paradigm of emergence and globalization of vector-borne diseases. **Medical Clinics of North América**, v. 92, n. 6, p. 1323-1343, 2008.

SOARES, C. N. *et al.* Oligosymptomatic dengue infection: potential cause of Guillain Barré syndrome. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 66, n. 2^a, p. 234–237, 2008.

SALAZAR, M. I. *et al.* Dengue virus type 2: replication and tropisms in orally infected *Aedes aegypti* mosquitoes. **BMC Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 1-13, 2007.

SOARES, C. N. *et al.* Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 249, n. 1, p. 19–24, 2006.

SAM, I. C.; PATH, M. R. C.; ABUBAKAR, S. Chikungunya Virus Infection. **The Medical Journal of Malaysia**, v. 61, n. 2, p. 264-269, 2006.

SEET, R. C.; LIM, E. C.; WILDER-SMITH, E. P. Acute transverse myelitis following dengue virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 35, n. 3, p. 310-312, 2006.

SHUBHAKARAN R. J. Ocular changes in infectious diseases. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 53, n. p. 913-4, 2005.

SANTOS, N. Q. *et al.* Guillain-Barré syndrome in the course of dengue: case report. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 1, p. 144–146, 2004.

SAHLAS, D. J., *et al.* Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. **Neurology**, v. 54, p. 1370–1372, 2000.

STRAUB, J.; CHOFFLON, M.; DELAVELLE, J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. **Neurology**, v. 49, p. 1145–1147, 1997.

SANGUANSEMSRI, T.; PONEPRASERT, B.; PHORNPHUTKUL, B. Acute Encephalopathy Associated with Dengue Infection. **Bangkok: Seameo Tropmed**, p. 10–11, 1976.

TARAPHDAR, D.; ROY, B. K.; CHATTERJEE, S. Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 33, Suppl: p. 153-156, 2015.

TUNKEL, A. R. *et al.* The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, p. 303–327, 2008.

TENEMBAUM, S. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis. **Neurology**, v. 68, p. 23-36, 2007.

UMAPATHI, T. *et al.* Asymptomatic dengue infection may trigger Guillain-Barré syndrome. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 21, n.4, p. 375–377, 2016.

URBANITS, S. Cellular diagnostics of CSF. **Journal of the International Federation of Clinical Chemistry**, v. 15, p. 51-53, 2004.

VIEIRA, M. A. C. S. *et al.* Potential role of Dengue virus, Chikungunya virus and Zika virus in neurological disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 11, p. 1-6, 2018.

VILLAMIL-GÓMEZ, W. E. *et al.* Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. **Journal of Infection and Public Health**, v. 9, p. 684–686, 2016.

VISWANATHAN, S. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis complicating dengue infection with neuroimaging mimicking multiple sclerosis: a report of two cases. **Multiple Sclerosis Related Disorders**, v. 10, p. 112–115, 2016.

VAN DER BERG, B. *et al.* Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Neurology**, v. 10, n. 8, p. 469-482, 2014.

VENKATESAN, A. *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. **Clinical Infectious Disease**, v. 57, p. 1114-1128, 2013.

VERMA, S. P. *et al.* An atypical case of dengue haemorrhagic fever presenting as quadriparesis due to compressive myelopathy. **BMJ Case Reports**, v. 2011, p. 3421, 2011.

VAN DOORN, P. A.; RUTS, L.; JACOBS, B. C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain–Barré syndrome. **Lancet Neurology**, v. 7, p. 939–950, 2008.

VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* **Arboviroses**. In: Cimerman S, Cimerman B, editors. São Paulo: Atheneu, Cap. 33, p. 363-386, 2003.

VAUGHN, D. W. *et al.* Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. **Journal of Infectious Diseases**, v. 176, n. 2, p. 322-330, 1997.

YUKI, N.; HARTUNG, H. P. Guillain–Barré syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 24, p. 2294-2304, 2012.

ZIGANSHIN, R. H. *et al.* The Pathogenesis of the Demyelinating Form of Guillain-Barre Syndrome (GBS): Proteo-peptidomic and Immunological Profiling of Physiological Fluids. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 15, n. 7, p. 2366-2378, 2016.

ZARA, A. L. S. A. *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, 2016.

ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Media centre chikungunya fact sheet**, Geneva, 2019.

WONG, S. J. *Et al.* A multiplex microsphere immunoassay for Zika virus diagnosis. **EBioMedicine**, v. 16, p. 136-40, 2017.

WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. Guillain-Barré syndrome. **Lancet**, v. 388, n. 10045, p. 717-727, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue control**. Geneva, 2016a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus: interim guidance**. Geneva, 2016b.

WEERATUNGA, P. N. *et al.* Neurological manifestations of dengue: a cross sectional study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 12, n. 2, p. 189–193, 2014.

WOLF, V. L.; LUPO, P. J.; LOTZE, T. E. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. **Journal Children Neurology**, v. 27, p. 1426–1436, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneva, 2009.

WIELANEK, A. C. *et al.* Guillain–Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. **Neurology**, v. 69, n.22, p. 2105–2107, 2007.

WANG, I-J. *et al.* The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 11, n. 2, p. 63-69, 2007.

WEINSHENKER, B. G. Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 16, n. 1, p. 39-42, 2001

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DOS PACIENTES COM QUADROS NEUROLÓGICOS

DADOS GERAIS

1. Nome do paciente: _____
2. Data de Nascimento: __/__/____ 3. Idade: _____ () Horas () Dias () Meses () Anos
4. Sexo: () F () M 5. Gestante: Sim () Não () Não se aplica ()
5. Município de residência: _____ 6. Bairro: _____ 7. Cidade: _____
8. Profissão/Ocupação: _____
9. Hospital de Atendimento:
() Hospital da Restauração () Hospital Correia Picanço () Hospital Mestre Vitalino
10. Tipo de atendimento: () Ambulatorial () Internamento (...) Transferência
11. Data do Atendimento: ____/____/____
12. Caso seja internamento, quanto tempo: ____ 13. Número do prontuário: ____
14. Caso seja transferência, de ou para qual Unidade (s): _____
15. Data da Transferência: __/____/____ 16. Motivo: ____
17. Data do início dos sintomas: __/____/____
18. Suspeita de Infecção Viral Prévia por:
() Dengue () Febre chikungunya () Febre Zika

DADOS CLÍNICOS NA ADMISSÃO DA INFECÇÃO VIRAL SOB SUSPEITA

(Marque X para as variáveis presentes) **Sintomatologia**

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 1. () Febre | 12. () Rash |
| 2. () Mialgia | 13. () Dor abdominal |
| 3. () Cefaléia | 14. () Dor nas costas |
| 4. () Equimose | 15. () Dor retrorbital |
| 5. () Vômito | 16. () Conjuntivite |
| 6. () Dispnéia/cianose | 17. () Petéquias |
| 7. () Hipotensão/choque | 18. () Prurido |
| 8. () Dor nas articulações | 19. () Edema nas articulações. |
| 9. () Artrite 10 | Onde: _____ |
| 10. () Artralgia intensa | 20. () Erupções cutâneas/bolhas |
| 11. () Artralgia leve/moderada | 21. () Tosse ou dor torácica |

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DO PROFISSIONAL MÉDICO NA ADMISSÃO:

COMORBIDADES RELATADAS (Marque X para as variáveis presentes)

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------|
| 1. () Diabetes. Qual tipo: _____ | 8. () Obesidade |
| 2. () Doenças hematológicas | 9. () HIV |
| 3. () Doenças neurológicas | 10. () Neoplasias |
| 4. () Doença renal crônica | 11. () Doenças autoimunes |
| 5. () Hipertensão arterial | 12. () Outras: _____ |
| 6. () Doença pulmonar crônica | |
| 7. () Cardiopatias | |

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS RELATADAS (Marque X para as variáveis presentes)

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. () Alteração do nível de consciência | 7. () Vertigem/ tontura |
| 2. () Mudança de comportamento/Agitação | 8. () Alteração de deambulação |
| 3. () Crise convulsiva | 9. () Alteração sensitiva |
| 4. () Alterações visuais | 10. () Síncope |
| 5. () Desorientação | 11. () Alterações motoras |
| 6. () Tremores | 12. () Perda de força MMII |
| | 13. () Perda de força MMSS |
| 14. () Outras. Especifique: _____ | |

Data do início dos sintomas neurológicos: ____/____/____

Forma de instalação dos sintomas: () Súbita () Aguda () Insidiosa

Período de duração desses sintomas: _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA CONSIDERADA PELO NEUROLOGISTA COMO MAIS PROVÁVEL PARA O QUADRO NEUROLÓGICO (Marque X para as variáveis presentes)

- | | |
|--------------------------|---|
| 1. () Encefalite | 5. () Mieloneuropatia |
| 2. () Meningoencefalite | 6. () Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) |
| 3. () Mieloradiculite | 7. () Síndrome de Guillain - Barré |
| 4. () Mielite | 8. () Diagnóstico indefinido |

EXAMES SOLICITADOS PARA A INFECÇÃO VIRAL PRÉVIA SOB SUSPEITA

RT-PCR

1. () Dengue

1.1 () Realizado 1.2 () Não realizado

LCR () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

2. () ZIKA

2.1 () Realizado 2.2 () Não realizado

LCR () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

3. () Chikungunya

3.1 () Realizado 3.2 () Não realizado

LCR () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

IgM

1. () Dengue

1.1 () Realizado 1.2 () Não realizado

LCR () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Reagente () Não reagente () Inconclusivo

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Reagente () Não reagente () Inconclusivo

2. () ZIKA

2.1 () Realizado 2.2 () Não realizado

LCR () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Reagente () Não reagente () Inconclusivo

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Reagente () Não reagente () Inconclusivo

3. () Chikungunya

3.1 () Realizado 3.2 () Não realizado

LCR () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Reagente () Não reagente () Inconclusivo

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta:_____/_____/_____

Resultado: () Reagente () Não reagente () Inconclusivo

4 () Epstein Bar, Citomegalovírus, Herpes

4.1 () Realizado 4.2 () Não realizado

RT-PCR

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta: __/__/__

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

5. () Outras etiologias. Especifique: ____

5.1 () Realizado 5.2 () Não realizado

RT-PCR

SANGUE (SORO) () Sim () Não – Se sim, Data de Coleta: __/__/__

Resultado: () Detectável () Não detectável () Inconclusivo

EXAMES LABORATORIAIS REALIZADOS

1. Data da 1º coleta: __/__/__

2. Resultados: Hemoglobina: __g/dl Hematócrito: __% Hemácias: ____

Linfócitos Atípicos: ____ Linfócitos Típicos: ____ Eosinófilos: __%

Segmentados: __% Leucócitos: ____ Bastonetes: __%

Plaquetas: ____ Uréia: ____ Creatinina: ____

3. Líquor.

3.1 Data da coleta: __/__/__ Aspecto: ____

Celularidade: ____ Hemácias: ____ Glicose: ____ Proteínas: ____

4. Exames de neuroimagem

Data do exame: __/__/__

Exame realizado: ____

Transcrição do laudo: _____

_____**TRATAMENTO**

1. Data de início do tratamento: __/__/__

2. Tipo de tratamento: () Imunoglobulina. Qtd: __ () Metilprednisolona. Qtd: ____ (

() Plasmaférese. Qtd: __ () Outros. Especifique: __. Qtd: __

3. Usou antimicrobiano () Sim () Não. Se sim, qual(is): _____. Qtd: __

4. Duração do Tratamento para arboviroses: ____ () Horas () Dias () Meses

4. Resposta ao Tratamento: () Recuperação completa () Incompleta () Óbito

5. Caso se aplique, data da alta: __/__/__

6. Diagnóstico final: _____

EVOLUÇÃO E FECHAMENTO DO CASO (Marque X para as variáveis presentes)

- () Alta após melhora completa () Alta com melhora parcial
- () Transferência para outra Unidade. Caso sim, especifique qual: __
- () Óbito. Caso sim, data do óbito: ____/____/____

Presença de sequelas. Caso sim, especifique:

CLASSIFICAÇÃO FINAL (Marque X para as variáveis presentes)

- () Quadro neurológico associado à arbovirose com alta hospitalar. Qual arbovirose: ____
- () Quadro neurológico associado à arbovirose com sequelas. Qual arbovirose: ____
- () Quadro neurológico associado à arbovirose com permanência de internamento.
Qual arbovirose: ____
- () Quadro neurológico associado à outra etiologia. Qual: ____
- () Óbito por consequências neurológicas associada à arbovirose. Qual arbovirose: ____
- () Óbito por outras causas. Qual: ____

OBSERVAÇÕES

.

APÊNDICE B – SURVIVAL ANALYSIS IN NON-CONGENITAL NEUROLOGICAL DISORDERS RELATED TO DENGUE, CHIKUNGUNYA AND ZIKA VIRUS INFECTIONS IN NORTHEAST BRAZIL

REVISTA
DO
INSTITUTO
DE
MEDICINA
TROPICAL
DE
SÃO PAULO
JOURNAL OF THE SÃO PAULO
INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

<http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062069>

Survival analysis in non-congenital neurological disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil

Elaine Cristina Bomfim de Lima¹, Ulisses Ramos Montarroyos², Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães³, George Santiago Dimech⁴, Heloísa Ramos Lacerda⁵

ABSTRACT

The Northeast of Brazil has experienced a triple epidemic, with the simultaneous circulation of dengue virus (DENV), chikungunya virus (CHIKV) and Zika virus (ZIKV), which may have contributed to the observed increase across this region of atypical forms of disease and deaths. In view of this fact, non-congenital neurological disorders related to arboviruses were compared with other etiologies, mortality and survival rates of patients admitted to referral neurology hospitals in Pernambuco State, Northeast Brazil, from 2015 to 2018. Blood and cerebrospinal fluid samples were collected and tested using molecular and serological assays. The arbovirus-exposed groups were compared with respect to epidemiological, clinical and neurologic characteristics by using the Pearson's chi-square test. For the survival analysis, the Kaplan-Meier and Hazard Ratio (HR) tests were used, with a 95% confidence interval (CI). Encephalitis and encephalomyelitis were more frequent in arboviruses, while myelitis predominated in the neurological disorders of other etiologies. Guillain-Barré Syndrome (GBS) was similarly distributed amongst the groups. Exposure to one of the arboviruses caused a six-fold increase in the risk of death (HR: 6.37; CI: 2.91 - 13.9). Amongst the arbovirus-exposed groups, infection (DENV/CHIKV) increased nine times the risk of death (HR: 9.07; CI: 3.67 - 22.4). The survival curve indicates that have been exposed to some arbovirus decreased the likelihood of survival compared to those with other etiologies (Log-Rank: $p < 0.001$). Within this scenario, neurologic manifestations of DENV, CHIKV and ZIKV have the potential to increase mortality and decrease survival, and concomitant infection (DENV/CHIKV) is an aggravating factor in reducing the likelihood of survival when compared to mono-infections.

KEYWORDS: Neuroinvasive arboviruses. Neurologic manifestations. Log rank and survival.

¹Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Recife, Pernambuco, Brazil

²Universidade de Pernambuco, Instituto de Ciências Biológicas, Recife, Pernambuco, Brazil

³Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Laboratório Central de Saúde Pública, Recife, Pernambuco, Brazil

⁴Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Recife, Pernambuco, Brazil

Received: 24 April 2020

Accepted: 25 August 2020

Rev Inst Med Trop São Paulo. 2020;62:e69

APÊNDICE C – CHIKUNGUNYA ENCEPHALITIS: REPORT OF A FATAL CASE IN NORTHEASTERN BRAZIL

REVISTA
DO
INSTITUTO
DE
MEDICINA
TROPICAL
DE
SÃO PAULO
JOURNAL OF THE SÃO PAULO
INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE

CASE REPORT

<http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062040>

Chikungunya encephalitis: report of a fatal case in Northeastern Brazil

Elaine Cristina Bomfim de Lima¹, Alexandre Medeiros Sampaio Januário²,
Eliane Guimarães Fortuna², Maria Eulália Corte Real², Heloísa Ramos
Lacerda^{1,3}

ABSTRACT

Chikungunya, a viral infection that presents with fever, rash and polyarthritides, is usually an acute febrile illness. Uncommon neurological manifestations include meningoencephalitis, encephalitis, myelitis, Guillain-Barre syndrome, myelopathy and neuropathy. During an outbreak of the disease in La Reunion Island, abnormalities were observed in the magnetic resonance imaging (MRI) of patients with encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis, showing bilateral, frontoparietal, white matter lesions with restricted diffusion, similar to our case. We report a 57-year-old male patient with comorbidities, admitted with high fever, arthralgia, asthenia, vomiting, psychomotor agitation, behavioral changes and seizures. Cerebrospinal fluid (CSF) values revealed pleocytosis (98 cells/mm³ with 68% lymphocytes and 12% monocytes) and high levels of protein (161 mg%). Brain MRI showed hyperintense lesions in the temporal and frontal lobes and bilaterally in the posterior thalamus. CSF serology was positive for IgM antibodies to Chikungunya virus. Encephalitis due to an acute viral infection by Chikungunya was diagnosed. The patient's clinical condition worsened and he died on the twenty-fourth day of admission to our hospital.

KEYWORDS: Chikungunya encephalitis. Neurological manifestations. Magnetic resonance imaging. Fatal cases.

Received: 13 April 2020

Accepted: 16 May 2020

Rev Inst Med Trop São Paulo, 2020;62:e40

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos CEP - 003 - UFPE	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados a desfecho desfavorável em quadros neurológicos (encefalites, meningites e Síndrome de Guillain-Barré) associados às arboviroses Zika, chikungunya e dengue entre crianças e adultos de Pernambuco: um estudo caso-controle.

Pesquisador: Elaine Cristina Bomfim de Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55508216.0.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.555.539

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 23 de Maio de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.740-600
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588	E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DA SES/PE

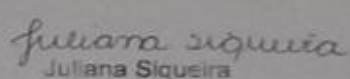

 SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
 SECRETARIA EXECUTIVA DE GESTÃO DO TRABALHO E EDUCAÇÃO NA SAÚDE
 DIRETORIA GERAL DE EDUCAÇÃO NA SAÚDE
 GERÊNCIA DE DESENVOLVIMENTO PROFISSIONAL

Recife, 15 de abril de 2016

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaro estar ciente da realização da pesquisa: **FATORES ASSOCIADOS A DESFECHO DESFAVORÁVEL EM QUADROS NEUROLÓGICOS** (encefalite, meningite e síndrome de Guillain-Barré), associados às Zika, Chikungunã e Dengue entre crianças e adultos de Pernambuco: Um estudo caso-controle, da pesquisadora Elaine Cristina Bomfim de Lima, da Universidade Federal de Pernambuco, sob a orientação da professora Doutora Heloisa Ramos Lacerda de Melo, nas dependências da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde da Secretaria Estadual de Saúde/PE, e afirmo que esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto.

Sendo assim autorizo sua execução, desde que a mesma cumpra com os requisitos da Res. CNS 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins de pesquisa.


 Juliana Siqueira
 Diretora Geral de Educação na Saúde
 Diretora Geral de Educação
 na Saúde - SES/PE
 Matrícula nº 363.975-4

Rua Dona Maria Augusta Nogueira, 519 – Bomfim – Recife – PE
 CEP: 50.751-530 - Fone: 3184-0031/ 3184-0032/ 3184-0033

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA DO HR



GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO

HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO GOV. PAULO GUERRA



HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO

CARTA DE ANUÊNCIA

Eu, Dr. Miguel Arcanjo dos Santos Júnior, RG 1.861.808 / SDS, declaro estar ciente da pesquisa intitulada “ **Fatores Associados a Desfecho desfavorável em quadros Neurológicos (encefalites, meningites e Síndrome de Guillain-barré) associados a arboviroses Zika, Chikungunya e Dengue entre criança e adultos de Pernambuco: um estudo caso-controle**” de responsabilidade do (a) pesquisador (a) Elaine Cristina Bomfim de Lima, sob a **Orientação do Prof. Dr. Heloisa Ramos de Lacerda**

Em relação à pesquisa supracitada, informamos que o acesso do pesquisador ao local da pesquisa e a manipulação dos dados, será autorizado somente após a emissão do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Declaro conhecer e cumprir com as resoluções Éticas Brasileiras em especial a resolução CNS 466/12.

Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da infraestrutura, segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, junto aos profissionais da UTI Geral desta Unidade Hospitalar.

Recife 18 de Abril de 2016


Dr. Miguel Arcanjo dos Santos Júnior
Diretor Geral
CRM 8830

Hospital da Restauração
Av. Agamenon Magalhães, s/nº - Derby - Recife/PE - CEP 52.010-040
Fone: (81) 3181-5407 / Fax: (81) 3181-5586
hrdiger@gmail.com

ANEXO D – CARTA DE ANUÊNCIA DO HCP



GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
HOSPITAL CORREIA PICANÇO

Recife, 13 de abril de 2016.

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que cederemos à pesquisadora Elaine Cristina Bomfim de Lima, o acesso aos dados de prontuários de base de dados de pesquisa e etc. para serem utilizados na pesquisa: **“FATORES ASSOCIADOS A DESFECHO DESFAVORÁVEL EM QUADROS NEUROLÓGICOS (ENCEFALITES, MENINGITES E SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ) ASSOCIADOS ÀS ARBOVIROSES ZIKA, CHIKUNGUNYA E DENGUE ENTRE CRIANÇAS E ADULTO DE PERNAMBUCO, ALAGOAS E PARAIBA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE.”** Que esta sob a orientação da Prof. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos de resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o (a) mesmo (a) a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados da pesquisadora deverá apresentar parecer consubstanciado devidamente aprovado, emitido por comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos, credenciado ao sistema CEP/CONEP.

Atenciosamente


Dra. Angela Karine Queiroz
Gestora do Hospital Correia Picanço
11. Angela Karine de Queiroz e Silva
254015-00001 - RECIFE - PE

Rua Padre Barba, Nº 149 - Tamarizeteira - Recife/PE
Fone: 3184-3980 (central)
e-mail: hup@recoria@brtmail.com ou hupcp@saude.pe.gov.br

ANEXO E – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3 A REVISTA THE JOURNAL OF INFECTION IN DEVELOPING COUNTRIES

[JIDC] Submission Acknowledgement - important information inside Caixa de entrada x  

 **JIDC Central Office** <info@jidc.org>
para mim ▾ dom., 15 de nov. 18:53 (há 2 dias) ★ ↶ ⋮

*** THIS IS AN AUTOMATED EMAIL -- DO NOT REPLY ***

Dear Elaine Lima,

Thank you for submitting the manuscript, "Factors associated with death and disability due to neuro-chikungunya during an epidemic in Northeastern Brazil: cohort study" to The Journal of Infection in Developing Countries, with ID#14366. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL: <https://jidc.org/index.php/journal/authorDashboard/submission/14366>
Username: elainelima123

Please acknowledge you are required to monitor the status of your submission by yourself, on the journal site.
Once logged in, check the Submissions tab, and you will see a list of your active submission(s), and instructions on actions required on your side.
***IMPORTANT : If the submission is accepted for Peer Review, you are required to contact your assigned section editor about the status of the Peer Review process. No information on editorial process will be provided by the technical staff.

If your article is accepted for publication, you will be asked for a publication fee of €366,- (incl. VAT), to cover editing and publication costs.
Since we don't want to make the payment capability to be a barrier, if you or your institution is unable to cover the costs, you may apply for a waiver by sending a detailed letter to waiverequest@jidc.org, explaining the reasons of your request at the time of submission. Waive requests after the review has been initiated can not be considered.