

## REVISÃO DA LITERATURA: A RELAÇÃO ENTRE ZIKA VIRUS E SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

### LITERATURE REVIEW: ASSOCIATIONS BETWEEN ZIKA VIRUS AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

*José Idarlan Gomes Chaves Filho<sup>1</sup>, Isabella de Lara Aires Reis<sup>2</sup>, Adrieli dos Santos França<sup>3</sup>, Denise da Costa Boamorte Cortela<sup>4</sup>*

#### RESUMO

**Introdução:** o Zika Vírus (ZV) está em crescente incidência no mundo, especialmente nas Américas, já sendo comprovado o seu neurotropismo. Concomitantemente observa-se aumento dos casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) em pacientes com infecção prévia pelo vírus, fatos que tornam este tema de grande relevância epidemiológica. **Objetivo:** o presente trabalho visa conhecer os achados a respeito da possível relação entre infecção pelo ZV e posterior desenvolvimento da SGB. **Metodologia:** trata-se de uma revisão bibliográfica cujo método foi encontrar publicações dos últimos 10 anos, a respeito do tema nas seguintes bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo, utilizando como descritores Zika Vírus e Síndrome de Guillain-Barre. **Resultados:** foram estudadas 13 publicações, dentre as quais, havia relatos de casos, estudos de casos controle, alertas epidemiológicos, todos objetivando investigar a relação entre o ZV e a SGB. **Conclusão:** existem fortes indícios denexo causal entre o ZV e a SGB, ao ser observado grande incidência de ambas as patologias em um mesmo grupo de pacientes, no mesmo período, sem outro fator determinante, mais provável, identificado. Contudo, ainda há necessidade de estudos mais abrangentes em áreas e populações distintas.

**Palavras-chave:** Síndrome de Guillain-Barré. Zika vírus. Reabilitação Neurológica.

1. Graduando em Medicina, Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT); Bacharel em Direito, Faculdade Farias Brito (FFB).
2. Graduanda em Medicina, Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT).
3. Graduanda em Medicina, Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT).
4. Graduada em Odontologia, Faculdade de Odontologia de Bauru (USP/Bauru); Especialista em Odontopediatria, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Centrinho (USP/Bauru); Mestre e Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT); Professora do Curso de Medicina da UNEMAT.

#### Correspondência

José Idarlan Gomes Chaves Filho – Av. Tancredo Neves, 357 – Cavalhada II, CEP: 78200-000. Cáceres - MT.

E-mail: idarlan@gmail.com

#### ABSTRACT

**Introduction:** Zika virus (ZV) is increasing incidence in the world, especially in the Americas, already being evidenced that exist yours Neurotropism. Concomitantly observed increase in cases of Guillain-Barré syndrome (GBS) in patients with previous infection, facts that make this issue of great epidemiological relevance. **Objective:** This study aims to know the findings about the possible relationship between infection ZV and further development of the SGB. **Methodology:** This is a literature review whose method was to find publications of the last 10 years, on the subject in the following databases: Pubmed, Virtual Health Library (VHL) and Scielo using as Zika descriptors Virus and Syndrome Guillain -Barre. **Results:** We studied 13 publications, among which there were case reports, case studies, control, epidemiological alerts, all aimed to investigate the relationship between ZV and SGB. **Conclusion:** There are strong causal evidence between ZV and the SGB, to be observed high incidence of both diseases in the same patient group in the same period, with no other determining factor, most likely identified. However, there is still need for more comprehensive studies in areas and different populations.

**Keywords:** Guillain-Barre Syndrome. Zika vírus. Neurological Rehabilitation.

## INTRODUÇÃO

O atual cenário global envolvendo a circulação do Zika Vírus (ZV) concomitantemente ao aumento dos casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), microcefalia e morte fetal, principalmente nas Américas a partir do ano de 2013, possibilitou estudos envolvendo a hipotética relação baseada no tempo e espaço da infecção do ZV estar diretamente envolvida como fator predisponente. De fevereiro de 2014 a janeiro de 2016 foram 18 países e territórios nas Américas que confirmaram a circulação autóctone do ZV, e entre novembro de 2015 e janeiro de 2016, a transmissão local do vírus foi detectada em 14 novos países e territórios<sup>1</sup>.

A SGB é uma síndrome neurológica, de origem autoimune, caracterizada por uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda e ascendente, causando déficit no desenvolvimento sensório-motor inferior bilateral e simétrico. Necessita de diagnóstico clínico urgente e acompanhamento contínuo em uma unidade de terapia intensiva devido à evolução rápida para possível uso de respiração mecânica<sup>1</sup>.

O ZV é um flavivírus transmitido por mosquitos da família *Flaviviridae*, principalmente o *Aedes aegypti*, isolado em 1947 a partir do macaco Rhesus na floresta Zika, localizada na Uganda. O vírus possui um ciclo silvestre e outro urbano, tendo no último como vetor principal o *Aedes aegypti*, e os seres humanos são os hospedeiros primários e potenciais reservatórios; enquanto no silvestre agimos como hospedeiros acidentais, sendo mantido o ciclo por primatas não-humanos. O diagnóstico é feito através de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais<sup>2</sup>.

Durante o surto de ZV na Polinésia Francesa entre 2013-2014, 74 pacientes apresentaram síndromes neurológicas após a manifestação de sintomas consistentes com a infecção pelo ZV. O Brasil, em julho de 2015, relatou encontrar pacientes com síndromes neurológicas com história recente de infecção pelo ZV, principalmente no estado da Bahia<sup>1</sup>.

## **METODOLOGIA**

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica, cujas publicações estudadas datam o período de 2006 a 2016, por meio de buscas sistemáticas utilizando os bancos de dados eletrônicos: Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram encontrados um total de 26 artigos, dentre os quais foram selecionados apenas aqueles cujo resumo estava disponível, aqueles publicados em português, inglês ou espanhol, e apenas estudos em humanos. Foram excluídos estudos que não abordavam de forma integrada a relação entre Zika e Guillain-Barré. Desse modo, esta revisão contou com 13 artigos, dentre os quais doze em inglês e um artigo em espanhol.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A infecção pelo ZV é relatada desde 1940 na África e na Ásia, sendo determinado este nome após o isolamento do vírus a partir de um macaco Rhesus na floresta Zika na região de Entebbe, Uganda. Na década de 1950, experimentos mostraram o neurotropismo do vírus, causando morte neuronal, e em 2013 foi observado aumento da SGB durante surto na Polinésia Francesa<sup>2,3</sup>.

Na Polinésia Francesa, foi realizado o estudo de caso-controle de 74 pacientes com síndromes neurológicas ou autoimunes durante um surto de ZV nos anos de 2013-14<sup>4</sup>, e foram confirmados como SGB 42 pessoas, das quais 37 apresentaram sintomas de infecção viral anterior<sup>1</sup> e apenas um deles apresentou o critério padrão de títulos de neutralização do ZV, pois as amostras de soro foram colhidas semanas após a doença febril inicial, e a maioria dos pacientes já não tinham o vírus<sup>5</sup>. Outros países relataram aumento de GBS, coincidindo com a presença do ZV, dentre eles El Salvador, Suriname, Venezuela e Colômbia<sup>2,6</sup>.

Em 2014, confirmou-se pela primeira vez a circulação autóctone do ZV nas Américas. No Brasil, os primeiros casos autóctones foram confirmados em maio de

2015. Em dezembro do mesmo ano, 18 estados brasileiros já haviam sido constatados com a circulação do vírus<sup>4</sup>.

A detecção de pacientes com síndromes neurológicas após histórico recente de infecção pelo ZV foi relatada no Brasil em julho de 2015, principalmente no estado da Bahia; mais da metade desses pacientes foram diagnosticados com SGB<sup>2,4</sup>, e, em janeiro de 2016, o Brasil registrou um total de 1708 casos<sup>7</sup>. Existem duas linhagens distintas geograficamente do ZV, a africana e a asiática. Cada linhagem com grande variabilidade de subtipos diferentes<sup>8,9</sup>. Estudos filogenéticos realizados recentemente no Brasil indicam a provável circulação predominantemente da cepa asiática<sup>7</sup>.

Em janeiro de 2016, foi relatado um aumento incomum de GBS em El Salvador, em média 14 por mês desde dezembro de 2015. De 22 pacientes, 12 foram diagnosticados com GBS e histórico de doença exantemática febril 7 a 15 dias antes do início da síndrome<sup>1</sup>. A Colômbia relatou 86 casos entre dezembro de 2015 e janeiro de 2016, enquanto a Venezuela, 252 casos apenas em janeiro de 2016<sup>7</sup>.

A SGB é caracterizada pelo déficit no desenvolvimento sensório-motor inferior, bilateral e simétrico, resultado de uma polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda e ascendente, monofásica, acompanhada com hipo ou arreflexia generalizada, de magnitude e aspecto clínico variáveis, exigindo um diagnóstico rápido por critérios clínicos e a posteriori confirmado pela detecção da dissociação albumino-citológica e por anormalidades em estudos neurofisiológicos<sup>1</sup>. Com a clínica e os exames complementares, é possível validar a certeza do diagnóstico encontrado pelos critérios de Brighton, no qual o nível 1 é retratado como o mais alto nível de certeza e o nível 4 relatado como SGB pela existência de dados insuficientes para outra classificação<sup>8</sup>.

É uma doença imunomediada, que geralmente acontece após infecções virais e bacterianas, especialmente aquelas ocorridas no trato digestivo e respiratório, e dentre os principais patógenos temos as influências, o ZV, o citomegalovírus, o Epstein-Barr e a *Campyobacter jejuni*<sup>10</sup>.

Na fase aguda da doença, o tratamento é essencialmente de suporte e imunomodulação; utiliza-se imunoterapia, tal como imunoglobulina intravenosa e troca de plasma, a qual, quando iniciada dentre 7-14 dias do início dos sintomas, é mais benéfica, além do mais, seu objetivo é substituir os anticorpos da corrente sanguínea com plasma artificial. O paciente pode levar de dias a meses para se recuperar, desse

modo, para um acompanhamento contínuo e resposta imediata a qualquer urgência, deve ser acompanhado em uma unidade de terapia intensiva. Apesar da gravidade, apresenta bom prognóstico, com a grande maioria dos pacientes recuperando-se completamente<sup>1</sup>.

Apesar de desconhecidos, acredita-se que os mecanismos fisiopatológicos da Zika e sua relação com a SGB sejam de origem imunológica, associados a uma evolução genética do vírus para uma forma mais patogênica. Inclusive, acredita-se que um maior risco de desenvolvimento de SGB estaria relacionado a uma infecção por dengue, seguida por uma infecção por Zika<sup>11</sup>. Um estudo de caso controle apoia que o ZV seja acrescido dentre as possíveis causas de desenvolvimento da SGB<sup>10</sup>.

Em outro estudo de caso, o paciente atingiu nível 3 de certeza para o diagnóstico de SGB pela classificação de Brighton, característica clínica consistente, mas não apoiado nos achados do líquido cefalorraquidiano ou evidência neurofisiológica; com os surgimentos de fraqueza e parestesia de mãos e pés cinco dias após o início dos sintomas de infecção por ZV, foi feito PCR para Zika, o qual veio positivo. O paciente evoluiu com melhora a partir do décimo dia de tratamento, feito seguimento por 41 dias, persistindo somente com dor de cabeça<sup>8</sup>.

A apresentação clínica clássica da Zika é a presença de febre, exantema maculopapular, artralgia, artrite, mialgia, cefaleia, conjuntivite, prurido e edema, geralmente começam no período entre 2 a 7 dias após a picada do mosquito infectado<sup>12</sup>. Laboratorialmente, por meio de reação reversa da cadeia de polimerase (RT-PCR), o ácido ribonucleico (ARN) viral do ZV pode ser detectado no soro durante os primeiros 5 dias após o início do quadro clínico. A referida técnica também é usada para diagnóstico diferencial com dengue. Ainda para o diagnóstico de Zika, testes sorológicos, como ELISA ou imunofluorescência, podem ser positivos, após 5 a 6 dias após o aparecimento dos sintomas, para detecção de anticorpos IgM ou IgG específicos<sup>4</sup>; a soro conversão também pode ser detectada, com um aumento de IgG de quatro ou mais vezes entre as amostras do soro da fase aguda e as da fase de convalescência<sup>2</sup>.

É importante destacar que pode haver reação cruzada na análise sorológica com os demais flavivírus<sup>4</sup>, como o vírus da dengue, febre amarela, encefalite japonesa, encefalite de Murray Valley ou vírus do Nilo Ocidental<sup>2</sup>. Desse modo, em casos que o quadro clínico sugere infecção e nos quais a dengue tenha sido

descartada, convém realizar testes para outros flavivírus e deve-se ter cautela na interpretação dos resultados<sup>4</sup>.

Em relação ao tratamento, para o ZV não há um antiviral específico e, após a exclusão de infecções mais graves, tratam-se os sintomas por meio de repouso, paracetamol e uso de anti-histamínicos – para controle do prurido. A transmissão é prevenida evitando-se que o paciente infectado seja picado por mosquitos na fase de viremia, o que corresponde à primeira semana da doença<sup>4</sup>.

Ainda não há vacina ou tratamento para prevenção da transmissão da infecção para mulheres grávidas e seus respectivos fetos, e o controle de vetores é deficiente, entretanto, há métodos diagnósticos eficazes e confiáveis<sup>12</sup>. Durante a gravidez a infecção pelo ZV associada à SGB pode ser suspeitada quando a paciente apresentar histórico de febre, mialgia, erupções na pele e conjuntivite em um período de 10 dias que antecede o quadro de mal-estar geral com fraqueza muscular e dificuldade respiratória, podendo ainda ter a fala e deglutição prejudicadas e, durante o exame neurológico, alterações nos nervos cranianos ou arreflexia. O diagnóstico precoce é fundamental devido à rápida evolução para o uso da ventilação mecânica, sendo feito através de exames serológicos, neurofisiológicos e exame do líquido, que geralmente apresenta aumento de proteínas com contagem celular normal. Na gestante, o tratamento baseia-se em administração de imunoglobulina intravenosa e plasmaferese. A mortalidade materna é de 7%<sup>13</sup>.

De modo geral, a vigilância de infecção por Zika deve ser direcionada para determinação da introdução do vírus em uma área; uma vez confirmada a transmissão autóctone, esta deve ser monitorada e, além do mais, devidos os relatos de complicações neurológicas e autoimunes, durante alguns surtos de ZV e da dengue, aconselha-se o reforço da vigilância das síndromes neurológicas<sup>4</sup> e a detecção de aumentos incomuns nos casos para todos os grupos etários, de modo que os serviços de saúde estejam preparados para atender esses pacientes<sup>1</sup>.

Além disso, recomenda-se a identificação de fatores de risco associados ao ZV e, quando possível, a identificação de linhagens circulantes nos países com transmissão autóctone<sup>4</sup>.

O ZV já foi identificado em uma grande variedade de países, em especial nas Américas, acompanhado pelo surgimento de síndromes neurológicas, já evidenciando o neurotropismo do vírus pelo sistema nervoso. Nos últimos anos foi observado um

aumento da SGB concomitantemente ao ZV, contudo, não existe comprovação de que uma patologia seja precedente à outra, embora existam fortes evidências deste nexo causal, constatando a grande incidência dos pacientes com ambas as patologias no mesmo período sem outro fator identificável como determinante mais provável.

## CONCLUSÃO

A hipótese de relação predisponente da ZV para a SGB não deve ser descartada, visto que esses resultados apontam ligação direta de tempo e espaço entre circulação de ambas as doenças.

Estudos abrangidos por esta revisão sugerem a possível variabilidade de cepas do vírus como as responsáveis pelo aumento da SGB pós ZV em algumas regiões e em outras não. Diante disto, constata-se a necessidade de mais estudos na área, principalmente em grandes populações e regiões distintas, devido à relevância epidemiológica que o ZV e a SGB possuem para que, assim, consiga-se compreender a relação entre estas patologias.

## REFERÊNCIAS

1. PAHO WHO. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection 17 January 2016. Pan American Health Organization / World Health Organization; 2016 [acesso em 25 jun 2016]. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en)
2. Martínez de Salazar P, Suy A, Sánchez-Montalvá A, Rodó C, Salvador F, Molina I. Zika fever. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016 Apr;34(4):247–52.
3. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almirón M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *New England Journal of Medicine* 2016 Apr 21;374(16):1506–9.
4. PAHO WHO. Epidemiological Alert: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 1 December 2015. [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization; 2015 [acesso em 25 jun 2016]. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=270&gid=32405&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=32405&lang=en)
5. Smith DW, Mackenzie J. Zika virus and Guillain-Barré syndrome: another viral cause to add to the list. *The Lancet* 2016 Apr;387(10027):1486–8.
6. WHO. Zika situation report 26; Fev 2016 [acesso em 25 jun 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/26-february-2016/en/>
7. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016 Feb 19;91(7):73–81.

8. Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, Zogbi HE, Calvet GA, de Souza RV, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *The Lancet* 2016 Apr;387(10026):1482.
9. Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Álvarez-Manzanares J, Vázquez A, De Ory F, Sánchez-Seco Fariñas MP. First case of imported Zika virus infection in Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2016 Apr;34(4):243–6.
10. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet* 2016 Apr;387(10027):1531–9.
11. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lastère S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Eurosurveillance* 2014 Mar 6;19(9):20720.
12. Paixão ES, Rodrigues LC. What we need to know about Zika virus. *British Journal of Hospital Medicine* 2016 Mar 2;77(3):124–5.
13. Reyna-Villasmil E, López-Sánchez G, Santos-Bolívar J. Síndrome de Guillain-Barré debido al virus del Zika durante el embarazo. *Medicina Clínica* 2016 Apr;146(7):331–2.