

## **Associação patológica e histórica entre a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e infecção pelo Zika Vírus**

**Pathological and historical association between Guillain-Barré Syndrome (SGB) and Zika Virus infection**

**Asociación patológica e histórica entre el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la infección por el Virus del Zika**

Recebido: 02/07/2022 | Revisado: 09/07/2022 | Aceito: 10/07/2022 | Publicado: 18/07/2022

### **João Felipe Tinto Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-6673>  
Universidade Estácio de Sá, Brasil  
E-mail: felipetinto99@gmail.com

### **Felipe Lima de Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8354-7460>  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: felipe.ldm\_@hotmail.com

### **Emmanuella Costa de Azevedo Mello**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-2992>  
Universidade Federal da Paraíba, Brasil  
E-mail: emmanuellaazevedo@hotmail.com

### **Emanuel Osvaldo de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2825-4275>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: emanfisio@hotmail.com

### **Ingrid Mikaela Moreira de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8901-362X>  
Universidade Estadual do Ceará, Brasil  
E-mail: ingrid\_lattes@hotmail.com

### **Emanuelli Larice Costa Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9791-1243>  
Faculdade Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: emanuelilaricea@gmail.com

### **Gustavo Henrique dos Santos Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4046-2034>  
Faculdade Pernambucana, Brasil  
E-mail: ghss36@outlook.com

### **Tuanny Beatriz dos Santos Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5601-8785>  
Faculdade UniBRAS de Juazeiro, Brasil  
E-mail: tuannybeatriz@outlook.com

### **Thaís Ferreira Modesto Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-6803>  
Faculdade UniBRAS de Juazeiro, Brasil  
E-mail: hismodesto@gmail.com

### **Elayne Cristina Pereira de Souza Leal**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-8577>  
Faculdade UniBRAS de Juazeiro, Brasil  
E-mail: elayne\_cristina81@hotmail.com

### **Darlly Tavares Leitão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7154-2008>  
Faculdade de Timbaúba, Brasil  
E-mail: tavaresdarlly@gmail.com

### **Kátia Helena Marinho de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-4317>  
Faculdade de Itaituba, Brasil  
E-mail: katiaandradi@gmail.com

## Resumo

**Introdução:** A origem da SGB ainda é desconhecida, contudo, frequentemente é precedida por uma infecção, havendo relatos da sua relação com a infecção pelo Zika Vírus. **Objetivo:** investigar a relação existente entre a infecção pelo Zika vírus e a Síndrome de Guillain-Barré (SGB). **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada através de bases de dados indexadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores: “Infecção por Zika Vírus”, “Infecções por Arbovirus” e “Síndrome de Guillain-Barré”. Foram selecionados 06 estudos. **Resultados:** Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da SGB ligados ao vírus de Zika são desconhecidos, embora as reações imunológicas descritas com outros micróbios patogênicos poderiam ter o mesmo papel putativo. Além disso, não há nenhuma explicação válida para a emergência desta complicação que não foi relacionada previamente ao Zika vírus. Uma teoria é que o vírus evoluiu geneticamente a um genótipo mais patogênico. **Considerações Finais:** É relatada uma associação entre a SGB e a infecção pelo Zika vírus, existindo algumas hipóteses e estudos realizados que visam investigar a fisiopatologia envolvida nessa associação. Apesar dos estudos recentes, são necessários mais estudos para aprofundar o entendimento completo dos mecanismos envolvidos.

**Palavras-chave:** Infecção por Zika vírus; Infecções por arbovírus; Síndrome de Guillain-Barré.

## Abstract

**Introduction:** The origin of GBS is still unknown, however, it is often preceded by an infection, with reports of its relationship with Zika Virus infection. **Objective:** to investigate the relationship between Zika virus infection and Guillain-Barré Syndrome (GBS). **Method:** An integrative literature review carried out through databases indexed in the Virtual Health Library (VHL), using the descriptors: “Zika Virus Infection”, “Arbovirus Infections” and “Guillain-Barré Syndrome”. Six studies were selected. **Results:** The underlying pathophysiological mechanisms of GBS linked to Zika virus are unknown, although the immunological reactions described with other pathogenic microbes could have the same putative role. Furthermore, there is no valid explanation for the emergence of this complication that was not previously related to the Zika virus; one theory is that the virus has genetically evolved to a more pathogenic genotype. **Final Considerations:** An association between GBS and Zika virus infection is reported, and there are some hypotheses and studies carried out that aim to investigate the pathophysiology involved in this association. Despite recent studies, further studies are needed to deepen the full understanding of the mechanisms involved.

**Keywords:** Zika virus infection; Arbovirus infections; Guillain-Barré Syndrome.

## Resumen

**Introducción:** El origen del SGB aún se desconoce, sin embargo, muchas veces es precedido por una infección, existiendo reportes de su relación con la infección por el Virus Zika. **Objetivo:** investigar la relación entre la infección por el virus Zika y el Síndrome de Guillain-Barré (SGB). **Método:** Revisión integrativa de la literatura realizada a través de bases de datos indexadas en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando los descriptores: “Infección por virus Zika”, “Infecciones por arbovirus” y “Síndrome de Guillain-Barré”. Se seleccionaron seis estudios. **Resultados:** Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del SGB vinculados al virus del Zika, aunque las reacciones inmunológicas descritas con otros microbios patógenos podrían tener el mismo papel putativo. Además, no existe una explicación válida para la aparición de esta complicación que no haya estado previamente relacionada con el virus del Zika; una teoría es que el virus ha evolucionado genéticamente a un genotipo más patógeno. **Consideraciones finales:** Se reporta una asociación entre el SGB y la infección por el virus Zika, y existen algunas hipótesis y estudios realizados que tienen como objetivo investigar la fisiopatología involucrada en esta asociación. A pesar de los estudios recientes, se necesitan más estudios para profundizar en la comprensión completa de los mecanismos involucrados.

**Palabras clave:** Infección por el virus del Zika; Infecciones por arbovirus; Síndrome de Guillain-Barré.

## 1. Introdução

O Zika vírus é um vírus derivado do ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, pertencente à família Flaviviridae, à qual também pertencem os vírus da febre amarela e da dengue. A sua transmissão viral aos seres humanos ocorre de forma horizontal direta, através dos artrópodes, principalmente envolvendo vetores do gênero *Aedes* através da picada do mosquito *Aedes aegypti* (Li et al., 2012; Enfissi et al., 2016).

Em 2013, foi relatado um surto do Zika vírus na Polinésia Francesa, com casos associados de complicações neurológicas, incluindo a 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 (Nóbrega et al., 2018), podendo chegar à severidade máxima em até quatro semanas, onde evolui para insuficiência respiratória em aproximadamente 25% dos casos (Van Den Berg et al., 2014).

A origem da SGB ainda é desconhecida, contudo, frequentemente é precedida por uma infecção (Eldar; Chapman, 2014). De acordo com Polonio et al., (2017), 50% a 70% dos casos aparecem uma ou duas semanas após uma infecção respiratória ou gastrointestinal ou outro estímulo imunológico que cause uma resposta autoimune exacerbada, como o que acontece em casos de infecção com o Zika vírus.

No Brasil foi identificado um aumento da incidência nos casos de SGB desde o início da epidemia do Zika vírus no primeiro semestre de 2015, principalmente na região do Nordeste, onde o Ministério da Saúde é notificado pela alta incidência de internações por manifestações neurológicas, incluindo encefalites, mielites e encefalomiélites e SGB, esta última em mais de 80% dos casos (Nóbrega et al., 2018).

No total, 21 países já reportaram uma incidência crescente de SGB e/ou confirmação laboratorial de co-infecção por Zika vírus (WHO, 2017). Diante deste contexto, o presente estudo objetivou-se investigar a relação existente entre a infecção pelo Zika vírus e a SGB.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL) realizada entre maio e junho de 2022.

Pereira et al. (2018) relata que RIL é definida como um tipo de investigação voltada para o aspecto qualitativo de uma determinada questão, neste caso, os fatores que dificultam a utilização de tecnologias na gestão de processos de trabalho e na assistência em saúde. A revisão de literatura permite aprofundar dentro de diversos autores e referenciais, sobre os discursos e principais temas abordados.

Souza et al., (2010) cita que tal metodologia é composta por seis fases de elaboração citam: 1ª Fase: elaboração da pergunta norteadora; 2ª Fase: busca ou amostragem na literatura; 3ª Fase: coleta de dados; 4ª Fase: análise crítica dos estudos incluídos; 5ª Fase: discussão dos resultados; 6ª Fase: apresentação da revisão integrativa.

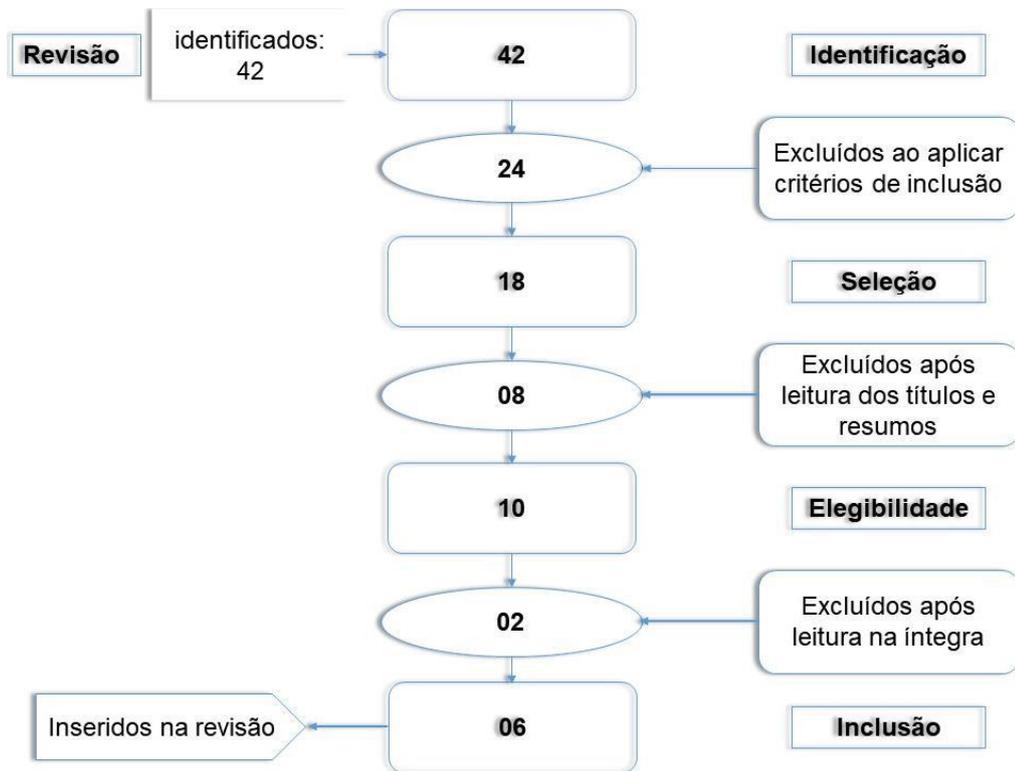
Para a elaboração do presente estudo, a pesquisa foi embasada na seguinte questão norteadora: Qual a relação existente entre a infecção pelo Zika vírus e a SGB?

Os autores realizaram a busca na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As bases de dados selecionadas foram: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) e Base de Dados em Enfermagem (BDENF). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) empregados nas buscas foram: “Infecção por Zika Vírus”, “Infecções por Arbovirus” e “Síndrome de Guillain-Barré”, interligados através do operador booleando “AND” na realização da busca.

Os critérios de inclusão determinados foram: artigos na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol e que abordassem a temática escolhida, publicados entre 2014 e 2021. E os critérios de exclusão determinados foram: estudos secundários, duplicados e que não respondessem a questão de pesquisa.

Por meio dos parâmetros de busca, obteve-se 42 artigos. Após aplicação dos filtros a partir dos critérios de inclusão obteve-se 18 trabalhos. Após leitura dos títulos, foram excluídos 07 por não se relacionarem com o tema desta revisão e 01 por não disponibilizar texto completo e gratuito. Ao fim, restaram 10 artigos para leitura dos resumos e, posteriormente, estes estudos foram selecionados para leitura na íntegra, destes, ainda foram excluídos 02 artigos que, ao serem lidos integralmente, se encaixaram nos critérios de exclusão da busca. Assim, resultando em 08 estudos selecionados para compor esta revisão integrativa. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos estudos incluídos nesta revisão.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos incluídos nesta revisão.



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

A Tabela 1 apresenta os estudos selecionados na literatura. Sendo estes detalhados segundo o título, autores/ano e objetivo do estudo.

**Tabela 1.** Distribuição dos artigos selecionados segundo título, autores/ano e objetivo do estudo.

Título do Artigo	Autores/Ano	Objetivo do estudo
Anti-ganglioside antibodies in patients with Zika virus infection-associated Guillain-Barré Syndrome in Brazil	Rivera-Correa, J. et al. (2019)	Avaliar os níveis de reatividade de anticorpos contra 17 glicolipídios diferentes, incluindo principalmente gangliosídeos, apresentados em forma simples e combinada, no plasma de pacientes infectados por zika de um dos locais do surto de 2015 em Salvador, Brasil.
Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015	Nóbrega, M. E. B. et al. (2018)	Investigar a ocorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) na Região Metropolitana do Recife, Brasil, 2015.
Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015	Malta, J.M.A.S. et al. (2017)	Dos casos notificados de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e outras manifestações neurológicas com histórico de infecção por dengue, chikungunya ou Zika, na Região Metropolitana de Salvador e no município de Feira de Santana, Brasil.
Autoimmunity in Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection and beyond	Pinto-Díaz, C. A. et al. (2017)	Realizar uma análise comparativa do GBS associado à infecção pelo ZIKV, contrastado com as características gerais do GBS à luz da tautologia autoimune, incluindo diferenças de gênero na prevalência, subfenótipos, poliautoimunidade, autoimunidade familiar, idade em início, fisiopatologia, ecologia, genética, ancestralidade e tratamento.
Zika virus and autoimmunity: from microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond	Luchesse, G.; Kanduc, D. (2016)	Analisar a poliproteína do Zika Vírus quanto ao compartilhamento de peptídeos com proteínas humanas que, quando alteradas, associam-se a microcefalia e calcificações cerebrais.
Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013	Oehler, E. et al. (2014)	Descrever o primeiro caso de síndrome de Guillain-Barré (SGB) ocorrendo imediatamente após uma infecção pelo vírus Zika, durante a atual coepidemia de Zika e dengue tipo 1 e 3 na Polinésia Francesa.
Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis	Van Den Berg, B. et al. (2014)	Descrever as características clínicas e critérios diagnósticos para GBS e discute sua patogênese, tratamento e prognóstico.
Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification	Eldar, A.H.; Chapman, J. (2014)	Reaçar uma abordagem clínica para o diagnóstico da síndrome de Guillain Barré (GBS), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) e neuropatias relacionadas que se acredita serem causadas por ataque autoimune direto aos nervos periféricos.

Fonte: Pesquisa dos autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

Nos últimos anos as arboviroses, doenças causadas pelos vírus da dengue, Zika, chikungunya e febre amarela, antes consideradas raras, tem promovido diversas epidemias, em especial, nos estados brasileiros (Donalisio et al., 2017), em vista do seu perfil tropical, o Brasil e as demais regiões com esta característica climática, apresentam rápidas mudanças climáticas, desmatamentos, migração populacional, ocupação desordenada de áreas urbanas e precariedade das condições sanitárias que favorecem a amplificação e transmissão viral (Lopes et al., 2014).

Descoberto em 1947 na floresta de Zika em Uganda, o Zika é um arbovírus do gênero Flavivirus pertencente à família Flaviviridae, como dengue e febre amarela. Os primeiros casos humanos de infecção por Zika foram descritos na década de 1960, primeiro na África, depois no sudeste da Ásia (Olson et al., 1981; Oehler et al., 2014).

A real incidência da febre Zika é desconhecida, devido às manifestações clínicas que simulam a infecção pelo vírus da dengue e chikungunya (Fokam et al., 2010). Segundo Duffy et al., (2009) a infecção é relatada como sintomática em apenas 18% dos casos. Quando sintomática, a infecção por Zika, em sua maioria, se apresenta como uma síndrome semelhante à influenza.

Contudo, a Zika ganhou notoriedade dada as manifestações apresentadas sobre o sistema nervoso central e periférico (Wielanek et al., 2007; Malta et al., 2017), onde são identificadas manifestações neurológicas, tais como a paralisia periférica múltipla, paralisia facial periférica, encefalite e mielite (Chimelli et al., 1990; Kankira Watana et al., 2000; Malta et al., 2017; Row et al., 1996). As primeiras complicações neurológicas possivelmente associadas ao surto brasileiro de Zika foram relatadas

em julho de 2015 à OMS (Araújo et al., 2016), após as autoridades de saúde notificaram o Ministério da Saúde de um aumento no número de casos de SGB no estado da Bahia (Araújo et al., 2016).

No final de fevereiro de 2016, a OMS encomendou revisões sistemáticas da literatura científica para determinar se as evidências até então disponíveis eram suficientes para estabelecer um nexo de causalidade entre a infecção pelo Zika vírus e as possíveis complicações neurológicas suspeitas, microcefalia e SBG. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da SGB ligados ao vírus de Zika são desconhecidos, embora as reações imunológicas descritas com outros micróbios patogênicos poderiam ter o mesmo papel putativo. Além disso, não há nenhuma explicação válida para a emergência desta complicação que não foi relacionada previamente ao Zika vírus; uma teoria é que o vírus evoluiu geneticamente a um genótipo mais patogênico.

Logo, os especialistas reconhecem que o Zika vírus sozinho pode não ser suficiente para causar anormalidades cerebrais congênitas ou SGB. Não se sabe se esses efeitos dependem da presença de co-fatores ainda não caracterizados. Também não se sabe se o vírus da dengue desempenha um papel, visto que o vírus da dengue é transmitido pela mesma espécie de mosquito e circulou em muitos países durante o mesmo período (Who, 2016).

Como a SBG se desenvolve ainda é incerto, mas sua etiologia tem sido associada a respostas auto-ímmunes pós-infecção contra gangliosídeos nos nervos periféricos. Anticorpos auto-ímmunes dirigidos contra gangliosídeos são encontrados em uma alta proporção de pacientes com SGB (62%), dessa forma, acredita-se estejam envolvidos na patologia neuronal que induz lesão axonal e desmielinização mediada por complemento (Rivera-Correa et al., 2019). Essas lesões são divididas em dois subtipos, no subtipo desmielinizante, o alvo é a célula de Schwann, enquanto nos subtipos axonais, o órgão alvo é o axônio, particularmente acentuado nas raízes do nervo espinhal (Pinto-Díaz et al., 2017).

Várias interações entre o vírus e o hospedeiro foram propostas para induzir a SBG. Alguns destes focam-se na imunorreatividade das células T, imunidade humoral e neurotropismo viral para células neuronais e gliais, mimetismo molecular e no aprimoramento do Zika vírus dependente de anticorpos. Esse aprimoramento do Zika pode ocorrer devido à uma resposta imunológica anterior a outro patógeno, com os anticorpos circulantes se ligando ao vírus, mas não sendo capazes de neutralizar a infecção. Ao contrário disso, esses anticorpos aumentam o número de células infectadas e a replicação viral (Acosta-Ampudia et al., 2018).

O mimetismo molecular é uma hipótese amplamente implicada na SBG (Acosta-Ampudia et al., 2018), onde anticorpos direcionados contra antígenos de patógenos que são estruturalmente semelhantes a gangliosídeos específicos reagiriam cruzadamente com os gangliosídeos hospedeiros nas membranas neuronais. Esse é um mecanismo consolidado na SBG causada pela infecção por *Campylobacter jejuni* (Rivera-Correa et al., 2019).

Estudo de Lucchese e Kanduc (2016) analisou a poliproteína Zika para compartilhamento de peptídeos com proteínas humanas que, quando alteradas, se associam à microcefalia, calcificações cerebrais e SBG. O estudo mostrou uma sobreposição de peptídeos da poliproteína com proteínas associadas com essas complicações neurológicas, dentre estes, foi grande o número de peptídeos compartilhados que fazem parte de epítomos que foram validados experimentalmente como imunopositivos no hospedeiro humano. O estudo de Pinto-Díaz e colaboradores (2017) encontrou anticorpos contra gangliosídeos no soro dos pacientes, apoiando a hipótese de mimetismo molecular e reação cruzada entre o Zika e os gangliosídeos presentes nos nervos periféricos dos pacientes. Apesar dessas evidências, também são encontrados na SGB associada ao Zika vírus, anticorpos anti-gangliosídeos (anti-GA1) que não podem ser atribuídos a mimetismo molecular, sugerindo outros mecanismos para a geração de autoanticorpos como resultado da infecção pelo Zika (Rivera-Correa et al., 2019).

#### 4. Considerações Finais

A literatura relata uma associação entre a SGB e a infecção pelo Zika vírus, existindo algumas hipóteses e estudos realizados que visam investigar a fisiopatologia envolvida nessa associação. Apesar dos estudos recentes, são necessários mais estudos para aprofundar o entendimento completo dos mecanismos envolvidos.

Além disso, é importante salientar que a epidemia de infecção por arbovírus e sua possível relação com o desenvolvimento de problemas neurológicos são relatados nos mais remotos estudos e principalmente em regiões mais tropicais, o que enfatiza a importância das ações de vigilância sanitária, para que haja prevenção dos riscos de contaminação e disseminação de pragas e doenças. A manutenção de barreiras sanitárias contribui para o desenvolvimento de uma população saudável, evitando, dessa forma, gastos por parte do estado com o tratamento de pessoas doentes, o que é positivo para a economia do País.

#### Referências

- Acosta-Ampudia, Y. et al. (2018). Autoimmune neurological conditions associated with Zika virus infection. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 116.
- Araújo, A. Q. C., Silva, M. T. T., & Araújo, A. P. Q. C. (2016). Zika virus-associated neurological disorders: a review. *Brain*, 139(8), 2122-2130.
- Chimelli, L. et al. (1990). Dengue: Neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. *Clinical Neuropathology*, 9(3), 157-162.
- Donalisio, M. R., Freitas, A. R. R., & Von Zuben, A. P. B. (2017). Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Revista de Saúde Pública*, 10(51), 30.
- Duffy, M. R. et al. (2009). Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England of Journal Medicine*, 360(24), 2536-43.
- Eldar, A. H., & Chapman, J. (2014). Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 525-30.
- Enfissi, A. et al. (2016). Zika virus genome from the Americas. *Lancet.*, 387, 227-8.
- Fokam, E. B. et al. (2010). Silent circulation of arboviruses in Cameroon. *East African Medical Journal*, 87(6), 262-8.
- Kankirawatana, P. et al. (2000). Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *Journal of Child Neurology*, 15(8), 544-547.
- Li, M. I. et al. (2012). Oral susceptibility of Singapore Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus) to Zika virus. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 6(8), e1792.
- Lopes, N., Nozawa, C., & Linhares, R. E. C. (2014). Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saude*, 5(3), 55-64.
- Luchesse, G., & Kanduc, D. (2016). Zika virus and autoimmunity: from microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmunity reviews*, 15(8), 801-808.
- Malta, J. M. A. S. et al. (2017). Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26, 9-18.
- Nóbrega, M. E. B. et al. (2018). Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. *Epidemiologia e serviços de saude: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*. 26(2), e2017039.
- Olson, J. G., Ksiazek, T. G., & Suhandiman, T. (1981). Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 75(3), 389-93.
- Oehler, E. et al. (2014). Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveillance*, 19(9), 20720.
- Pereira, A. S. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM. [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).
- Pinto-Díaz, C. A. et al. (2017). Autoimmunity in Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection and beyond. *Autoimmunity reviews*, 16(4), 327-334.
- Rivera-Correa, J. et al. (2019). Anti-ganglioside antibodies in patients with Zika virus infection-associated Guillain-Barré Syndrome in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(9), e0007695.
- Row, D., Weinstein, P., & Murray-Smith, S. (1996). Dengue fever with encephalopathy in Australia. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 54(3), 253-255.
- Van Den Berg, B. et al. (2014). Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*, 10(8), 469-82.
- Wielanek, A. C. et al. (2007). Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology*, 69(22), 2105-2107.

World Health Organization. *Situation Report Zika Virus Microcephaly Guillain-Barré Syndrome 20 January*, 2017.

World Health Organization. *Zika causality statement*, 2016. <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/causality/en/>.

Wu, P. et al. (2019) Arbovirus lifecycle in mosquito: acquisition, propagation and transmission. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 21.