



FACULDADE DE CIÊNCIAS GERENCIAIS DE MANHUAÇU

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL EM REGIÃO ENDÊMICA DE FEBRE AMARELA

Matheus de Andrade da Silva

Manhuaçu

2018



Matheus de Andrade da Silva

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL EM REGIÃO ENDÊMICA DE FEBRE AMARELA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Superior de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Neurocirurgia

Orientador(a): Alex Nagem Machado



Manhuaçu

2018

Matheus de Andrade da Silva

**TROMBOSE VENOSA CEREBRAL EM REGIÃO ENDÊMICA DE FEBRE
AMARELA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado no Curso de Superior de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Neurocirurgia

Orientador (a): Alex Nagem Machado

Banca Examinadora

Data de Aprovação:

Manhuaçu

2018

RESUMO

A trombose venosa cerebral é uma patologia de baixa incidência , estando habitualmente relacionada com condições clínicas pró-trombóticas hematológicas. O estudo avalia o evento adverso , relacionado com a incidência elevada de trombose venosa cerebral em região endêmica de febre amarela. Analisou-se a incidência de 17 casos, em um intervalo de 5 meses , com quadro clínico de cefaléia refratária recorrente associado a sintomas de hipertensão intracraniana. Os pacientes foram submetidos a propedêutica de imagem por tomografia computadorizada do crânio e angio-ressonância do encéfalo com sinais de alteração de fluxo sanguíneo em seios durais, compatíveis com trombose venosa cerebral . A avaliação epidemiológica revelou que 4 dos pacientes apresentavam fatores de risco para TVC, no entanto, 4 casos manifestaram sinais clínicos e laboratoriais de meningite asséptica . A exposição direta ou indireta ao o vírus vivo atenuado da vacina de febre amarela foi observado em 16/17 pacientes. A investigação sorológica por Isolamento viral, PCR em tempo real , IgM para febre amarela foi realizado em 10 / 17 pacientes , sendo o tempo médio entre o início dos sintomas e a coleta das amostras de 55 dias . Os resultados sorológicos mostraram-se indetectáveis , no entanto o tempo de coleta após 8º dia favorece resultados falso negativos , sendo os dados clínicos e epidemiológicos recomendados para o diagnóstico . O tratamento com anticoagulante foi indicado para 14/17 pacientes . Os controles clínicos e por imagem mostraram recuperação total em 15 pacientes , sendo a melhora funcional parcial em 2 casos.

Palavras-chave: Febre Amarela, Trombose Venosa Cerebral, Meningite Asséptica.

Cerebral venous thrombosis is a pathology of low incidence and is usually related to hematological prothrombotic clinical conditions. The study evaluates the adverse event, related to the high incidence of cerebral venous thrombosis in a region endemic to yellow fever. The incidence of 17 cases over a period of 5 months, with a clinical picture of recurrent refractory headache associated with symptoms of intracranial hypertension, was analyzed. The patients underwent imaging by computed tomography of the skull and angio-resonance of the brain with signs of blood flow alteration in dural sinus, compatible with cerebral venous thrombosis. The epidemiological evaluation revealed that 4 of the patients presented risk factors for CVT, however, 4 cases showed clinical and laboratory signs of aseptic meningitis. Direct or indirect exposure to the live attenuated yellow fever vaccine virus was observed in 16/17 patients. Serological investigation by Viral Isolation, real-time PCR, IgM for yellow fever was performed in 10/17 patients, the mean time between onset of symptoms and collection of the samples being 55 days. The serological results were undetectable, however the collection time after day 8 favors false negative results, and clinical and epidemiological data are recommended for the diagnosis. Anticoagulant treatment was indicated for 14/17 patients. Clinical and imaging controls showed complete recovery in 15 patients, with partial

Key-words: Yellow Fever, Cerebral Venous Thrombosis, Aseptic Meningitis.

1. INTRODUÇÃO
2. OBJETIVOS
3. MATERIAS E MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSSÃO
6. CONCLUSÃO
7. REFERÊNCIA

1. INTRODUÇÃO

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma patologia incomum e grave, comprometendo a drenagem venosa do encéfalo e acarretando infarto venoso com hipertensão intracraniana . Os dados epidemiológicos da literatura descrevem que a TVC apresenta uma incidência de 3 a 4 casos / 1 milhão de habitantes / ano ³, correspondendo à 0,5 % dos casos de acidentes vascular cerebral (AVC)⁶. Os autores realizaram um estudo epidemiológico à partir da observação de um evento adverso no qual foi identificado a ocorrência do aumento significativo dos casos de TVC em curto período (17 casos em 100.000 habitantes / 5 meses). Realizou-se um estudo retrospectivo , entre janeiro de 2017 à maio de 2017 . A pesquisa foi realizada em um município que enfrentava o pior surto de febre amarela já registrado no Estado de Minas Gerais. O estudo teve início à partir da percepção do aumento significativo no número de pacientes que procuravam atendimento médico com cefaléia intensa associado a alterações neurológicas , sendo submetidos a propedêutica por tomografia de crânio (TC) e ressonância magnética do encéfalo (RNM) , revelando um número elevado de casos de TVC . Os principais fatores predisponentes foram investigados e descartados, no entanto 18% dos casos de TVC em adultos estão relacionados a fatores infecciosos ¹⁰. No grupo de pacientes estudados o único fator comum entre todos os casos foi a residência em região endêmica de febre amarela e terem contato direto ou indireto com a vacina da febre amarela . A investigação laboratorial foi realizada sob a responsabilidade das autoridades epidemiológicas do Estado de Minas Gerais , no entanto sem atingir a totalidade dos pacientes . Os resultados apresentados mostraram-se indetectáveis para o vírus da febre amarela . No entanto a metodologia utilizada apresenta variáveis questionáveis pois apresentará resultados falso negativo . O recomendado é a realização da coleta de material entre o 5º e o 8º dia do início dos sintomas , e no grupo em estudo o tempo médio de coleta foi de 55 dias após o início dos sintomas . Baseando-se nas recomendações do Ministério da Saúde, resultados negativos em coletas inadequadas , não descartam a suspeita de febre amarela e o diagnóstico deverá ser baseado nos dados clínicos e epidemiológicos , sendo a ocorrência de trombose venosa cerebral uma condição patológica que deve ser considerada como uma complicação da febre amarela.

2. OBJETIVOS

Avaliar e investigar a elevada incidência de trombose venosa cerebral , durante o período de janeiro de 2017 a maio de 2017, em uma região limitada , em um momento epidemiológico de surto de febre amarela . Analisar a relação entre a exposição ao vírus vacinal e silvestre da febre amarela e a ocorrência de meningite asséptica como fator predisponente para trombose venosa cerebral. Demonstrar que a coleta inadequada de material para sorologia implica em elevados índices de

falso negativo. Identificar as alterações no fluxo venoso dos seios durais em exames de Angio-ressonância em pacientes com suspeita de trombose venosa cerebral, secundário a alterações fisiopatológicas inflamatórias habitualmente definidas como hipoplasia de seio e contribuindo com o sub-diagnóstico. Investigar as formas de exposição ao vírus vacinal por imunização ou transmissão sexual. Analisar os resultados de prognóstico com a indicação terapêutica de anticoagulante oral logo após o diagnóstico de trombose venosa cerebral.

3. MATERIAL E MÉTODOS:

O estudo foi realizado em uma limitada região em surto de febre amarela. Observou-se que no período entre janeiro de 2017 à maio de 2017, o número de pacientes que procuraram atendimento médico com quadro de cefaléia intensa, vômitos e sinais de alterações neurológicas e hipertensão intracraniana, excedeu consideravelmente o volume esperado para o mesmo período em anos anteriores. Realizou-se um estudo estatístico, analítico e retrospectivo de um grupo de pacientes que apresentaram quadro de cefaléia holocraniana intensa e recorrente associado a vômitos, sendo excluído os casos de cefaléia primária e as cefaléias secundária de etiologia identificada. O processo de pesquisa foi dividido em múltiplas etapas; Identificação dos casos de cefaléia que preenchiam os critérios de inclusão na investigação; - Coleta de informações sobre história clínica e evolução; Avaliação dos exames de imagem no grupo de pacientes com sintomas de cefaléia por Tomografia computadorizada do encéfalo (TC), ressonância do encéfalo (RNM), Angiorressonância do encéfalo (Angio-RNM) e Angiografia digital; Análise das imagens: ausência de fluxo nos exames de Angio-RNM, sinais da presença de trombos, dominância de fluxo do seio sagital superior (SSS) para o seio transversal (ST), anatomia do sulco do seio sigmóide e hipoplasia de ST^{3,57}; Investigação de dados patológicos na TC: sinais diretos (sinal da corda, sinal do ST hiperdenso, sinal da veia jugular hiperdensa, sinal do triângulo denso SSS) e indiretos (infarto hemorrágico, edema, colapso ventricular, hemorragia subaracnóide)⁴, e investigação de dados patológicos por RN^(26, 55), além de pesquisar sinais de estenose de seio transversal, alterações de nervo óptico e sela túrcica compatíveis com hipertensão intracraniana (HIC). Nesta etapa do processo de pesquisa foi observado a ocorrência de divergências na interpretação dos exames de imagem, quando as alterações decorrentes da ausência de fluxo sanguíneo em imagens de Angio-RNM acometiam o ST não dominante. A afirmação por parte de alguns profissionais após avaliar as imagens foi de tratar-se de hipoplasia de seio não dominante. Diante da divergência, similarmente e habitualmente descrita na literatura médica foi realizado um estudo duplo-cego e comparando os resultados. Foi selecionado os dados clínicos e de imagem por Angio-RNM de 9 pacientes sob investigação da Secretaria Estadual de Saúde de Minas

Gerais . Os mesmos exames e dados clínicos foram enviados para um segundo grupo constituído por especialistas em doenças cerebrovasculares vinculados com escolas médicas, para avaliar comparativamente os casos de forma independente. Realizado a investigação dos fatores predisponentes para TVC (condições pró-trombóticas genéticas e adquiridas)^(5,10), inflamatórias e auto-imunes , fatores mecânicos e fatores infecciosos por tratar-se de evento adverso em região de surto endêmico de febre amarela com programa de imunização extenso com vacina contendo vírus vivo atenuado - cepa 17 D . No início da pesquisa com a investigação dos casos iniciais de cefaléia ¹⁰, foi realizado a notificação no SINAN como caso suspeito de febre amarela. Realizou-se a visita técnica por parte da equipe da Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais em 10 dos 17 pacientes com suspeita de TVC selecionados para o estudo . Os pacientes foram submetidos a investigação epidemiológica para evento adverso relacionado a imunização para febre amarela , com coleta de material para testes sorológicos : PCR em tempo real , isolamento viral , IgM Febre amarela em sangue ,plasma e urina , e 3 pacientes foi possível a coleta de líquido para análise por estarem sem anticoagulante . A hidrocefalia com hipertensão intracraniana foi observada em 1 paciente , sendo submetido a cirurgia de derivação ventrículo-peritoneal , e durante o ato cirúrgico foi retirado fragmento de dura-mater para pesquisa viral . O fragmento de leptomeninge foi adequadamente acondicionado em recipiente em crioproteção sendo enviado para a FUNED , onde foi protocolado o recebimento do material e o relatório médico referente a suspeita de infecção por flavivírus .Posteriormente o material foi encaminhado ao laboratório de enterovírus da Fundação Osvaldo Cruz..

4. RESULTADOS

Foram incluídos 17 pacientes para o estudo, com quadro clínico e radiológico compatíveis com TVC . Observou-se : sexo feminino 11/17 e sexo masculino 6/17 . Os sinais e sintomas identificados foram : cefaléia 17/17 , vômitos 17/17 , sonolência 13/17 , piora visual 7/17, piora da fala 7/17, convulsão 7/17, déficit motor 5/17 , alteração cognitiva 2/17. A evolução temporal foi definida conforme a literatura ⁵⁶, sendo observado: subagudo 2/17 , 13 a 20 dias (média 26,5 dias) , crônica 15/17 , 38 a 90 dias (média 69 dias). A interpretação da imagens por TC , no atendimento inicial , mostrou-se dentro dos padrões de normalidade em 13/17 e com anormalidades em 4/17 , nestes casos as alterações observadas foram : hidrocefalia comunicante em 2/17 , Infarto venoso com transformação hemorrágica em 2/17 .

Analisando os fatores de risco para TVC (^{5,10}) identificamos meningite asséptica em 4/17 confirmado pela análise do líquido . O uso de anticoncepcivo oral foi observado em 2/17 pacientes , tabagismo em 2/17 e cirurgia neurológica recente em 1/17 . A ocorrência de meningite asséptica

em 23 % dos casos investigados, superior aos dados observados na literatura, alertou sobre possível relação dos casos de TVC com etiologia infecciosa. Realizou-se a investigação sobre a etiologia das meningites assépticas, utilizando a tabela adaptada de Kumar ³³ sobre as etiologias envolvidas na fisiopatologia da meningite asséptica. A interpretação dos resultados revelou a vacinação recente com vírus vivo atenuado da febre amarela (FA) cepa 17D (17D) em 11/17 pacientes. No entanto, observamos que 4/17 pacientes, todas do sexo feminino, não foram imunizados com a vacina 17D, entretanto as 4 pacientes informaram que os parceiros haviam recebido imunização com a vacina 17D, confirmado nos cartões de vacinação, e mantiveram contato sexual próximo à data da vacinação e ao início dos sintomas de cefaléia. A hipótese de transmissão sexual foi reforçada devido a ocorrência de um caso de transmissão vertical em materno-fetal no mesmo período e região do estudo. Os dados referentes a imunização foram obtidos através da conferência direta dos cartões de vacinação, tendo em vista que o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI) ⁵⁸ não havia o registro de 5/11 dos pacientes imunizados com vacina FA. A gastroenterite viral foi outra etiologia infecciosa observada em 1 paciente.

Os pacientes foram submetidos a investigação de fatores pró-trombóticos (fator V de Leiden, deficiência de antitrombina III e deficiência de proteína C e proteína S, anticorpos antifosfolípidos, homocisteína), fatores inflamatórios (VHS, VDRL, fator antinuclear - FAN), fatores metabólicos (glicemia, TSH, uréia). A investigação sorológica foi realizada sob orientação da Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, sendo as amostras coletadas com tempo médio entre início dos sintomas e coleta de 55 dias (13 a 90 dias), posteriormente foram anexadas amostras de Líquor em 3/17 pacientes e realizada reação imunoenzimática de captura IgM - FA (MAC - ELISA), isolamento viral FA, imunofluorescência indireta FA. Os pacientes submetidos a investigação de plasma, soro e urina representavam 11/17 pacientes. Foram realizados estudos: reação imunoenzimática de captura IgM FA e Dengue (MAC - ELISA), enzima-imunoensaio, RT-PCR tempo real, isolamento viral. A interpretação dos dados revelou um caso com reação imunoenzimática IgM - dengue que apresentou resultado indeterminado e os resultados de sorologia para febre amarela mostraram-se indetectáveis. A análise do fragmento de leptomeninge revelou-se negativa para enterovírus, afastando a principal etiologia para meningite asséptica, no entanto não foi realizada investigação para flavivírus. A interpretação dos dados sorológicos não devem ser um fator determinante no diagnóstico, devido à coleta das amostras serem realizadas em média 55 dias após o início dos sintomas e o Ministério da Saúde recomenda a coleta de amostras de soro-sangue até o 5º dia e urina até o 8º dia após o início dos sintomas, sendo o resultado falso negativo não excluiu a possibilidade de infecção por febre amarela⁷⁵.

5. DISCUSSÃO

Analizamos uma condição de evento adverso onde o objetivo foi investigar o grande número de pacientes com quadro de cefaléia intensa, vômitos e alterações visuais, que procuraram atendimento médico durante um intervalo limitado de tempo . Neste grupo foi constatado que 17 pacientes apresentaram sintomatologia de cefaléia intensa e recorrente , sendo indicado investigação laboratorial e TC de crânio que mostrou-se inicialmente sem anormalidades. Diante da sintomatologia e exames de TC normais , foi indicado complementação por RN e Angio-RN do encéfalo . Os pacientes submetidos a propedêutica complementar por imagem observou-se em 16/17 pacientes alterações e variações nos exames de Angio-RN do encéfalo , predominando as alterações de fluxo no ST , sendo descrito redução ou ausência de fluxo em seios derais em 13/17 pacientes .

A revisão de artigos com dados de disseções em cadáveres demonstrou a dominância do seio transversal à direita em 45-75% dos casos e dominância para o seio transversal esquerdo em 14 - 29% e seio transversal simétrico em 19 - 41 %^(8,39) . Os resultados por estudo angiografia do encéfalo demonstram a dominância do seio transversal direito em 51,3% dos pacientes , dominância do seio transversal à esquerda em 9,5% e seios simétricos em 33,5%., no entanto as hipoplasias e atresias foram observadas no seio transversal esquerdo em 3,4 % e hipoplasia do seio transversal direito em 0,8% dos casos . Analisando os dados dos estatísticos sobre a anatomia dos seios venosos, podemos concluir que a hipoplasia de seio é superestimada como causa de redução ou ausência de fluxo nos exames de Angio-RN , justificando as discrepâncias de diagnóstico de trombose venosa cerebral³⁹.

. O conhecimento da fisiopatologia que envolve os seios transversos é fundamental para a diferenciação entre trombose venosa cerebral e estenose de seio dural . A interpretação dos fatores de risco e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da trombose venosa cerebral deve ser baseada nos princípios de Virchow , estase sanguínea , modificações da parede vascular e fenômenos hemorreológicos ⁶. A coagulação maciça irá acarretar depleção local dos fatores de coagulação , bem como lesões microvasculares e infarto venoso¹¹ . Os seios transversos e o seio sagital superior tem importante papel nos mecanismos de absorção de líquido, através das granulações aracnóideas que drenam para o sistema venoso , a disfunção das granulações aracnóideas resulta na falha na absorção de líquido . Tal mecanismo explica a ocorrência de hidrocefalia comunicante em 6,6 % dos casos de trombose venosa cerebral ¹³. A estenose do seio transversal é justificada por dois mecanismos morfológicos , fenômeno intrínseco devido a granulações aracnóides e septos fibrosos, e fenômenos extrínsecos ³⁶. , decorrente de mecanismos

que impliquem em aumento na pressão exercida no folheto visceral do seio transversal , favorecendo o colapso da parede visceral^{36, 64} .

Os processos inflamatórios que envolvem as meninges interferem diretamente na fisiologia da reabsorção líquida e dos seios venosos durais , com repercussão nos mecanismos de controle da pressão intracraniana . As informações sobre a fisiopatologia das alterações meníngeas decorrentes de infecções pelo vírus da febre amarela , independente de sua forma silvestre ou vacinal , é limitada na literatura acadêmica , no entanto avaliamos e descrevemos os mecanismos patológicos das meningites assépticas pelo vírus da dengue , pertencente a mesma classe dos flavivírus, no qual pertence o vírus da febre amarela²¹ . Os flavivírus acometem a túnica média dos vasos , com danos funcionais no endotélio do vaso , podendo resultar em fenômenos trombóticos , bem como a proliferação de células musculares lisas , fibroblastos e colágeno , resultando em áreas de estenose e oclusão^{22,23,50} .

Os sintomas de trombose venosa cerebral podem ser classificados conforme a evolução em aguda : os sintomas ocorrem em até 48 horas observado em 28 % a 48% dos casos ; subaguda : os sintomas ocorrem entre 48 horas a 30 dias , observado em 40% a 42% ; e crônica : sintomas ocorrem após 30 dias , representando 25% a 30% dos casos ⁵⁷ . A cefaléia é o sintoma mais comum² , sendo observada em 90% dos pacientes na fase aguda e 64% dos casos na fase subaguda ¹⁴, em alguns casos a cefaléia apresenta intensidade semelhante aos casos de hemorragia subaracnóide, podendo agravar-se no mecanismos de Valsalva ⁶ . Pode-se observar a descrição de quatro tipos de síndromes: Hipertensão intracraniana isolada , déficits neurológicos focais , crise convulsiva e a encefalopatia ^{5,56}. Os sintomas focais apresentam relação com o seio venoso acometido . A trombose do seio reto e seio sagital inferior habitualmente apresenta sintomas neuropsicológicos e déficit cognitivo ⁶ , e as patologias do seio transversal apresentam alterações da fala . A crise convulsiva é decorrente da agressão cortical , sendo observada nas síndromes com comprometimento de parênquima ^{6,34} . A análise dos dados nos pacientes pesquisados revelam a incidência de cefaléia intensa , crônica, e vômitos em 17/17 (100 %) pacientes , com os sintomas de alterações visuais e da fala , bem como crise convulsiva ocorrendo em 41% dos pacientes estudados . As alterações cognitivas e neuropsicológicas presentes nas patologias de seio reto e seio sagital inferior foram observadas em 2/17 pacientes .

A hipertensão intracraniana idiopática (HHI) é uma condição clínica que habitualmente pode ser equivocadamente comparada com os quadros de trombose venosa cerebral . Alguns trabalhos descrevem a fisiopatologia da HHI ,com mecanismos relacionados com o aumento do fluxo arterial do encéfalo e redução do fluxo sanguíneo venoso principalmente do seio transversal^(64, 55) . Um estudo matemático foi realizado para explicar as relações entre a HHI e a estenose do seio transversal e os resultados revelaram que os seios transversos tradicionalmente rígidos teriam colapso parcial quando expostos a condições de hipertensão intracraniana ⁶⁴, e explicando a

ocorrência de alterações de fluxo sanguíneo nos seios transversos em exames de Angio-RN do encéfalo . A propedêutica por imagem na investigação de patologias obstrutivas dos seios durais, como a trombose venosa cerebral e a estenose de seio dural , habitualmente é o fator de discordância entre muitos estudos, principalmente em situações de fluxo assimétrico ^{6,7,24,27,44} . A apresentação clínica da trombose venosa cerebral frequentemente é inespecífica , limitando o diagnóstico clínico, e justificando a propedêutica por meios de imagem^{6,7}. A tomografia de crânio , realizada no atendimento inicial , pode revelar dados sugestivos de trombose de seio dural , entretanto sua interpretação dependerá de um criterioso conhecimento da anatomia dos seios durais e dos entalhes ósseos como o sulco do seio sigmóide . A interpretação da tomografia de crânio sem contraste pode revelar sinais diretos como: sinal da corda hiperdensa , sinal da jugular hiperdensa , seios transversos hiperdensos, triângulo denso no caso de acometimentos do SSS , bem como sinais indiretos como : infarto venoso , edema cerebral , hemorragia subaracnóide . O exame tomográfico contrastado apresenta sinais diretos como: sinal do delta vazio e ectasia venosa , e indiretos como o realce tentorial . Cabe salientar , que os sinais patognomônicos de trombose venosa cerebral será observado em somente um terço dos casos submetidos a exame de tomografia.⁶ O sinal da densidade do sulco sigmóide é uma medida importante para diferenciar coágulos de seios hipoplásicos , podendo ser considerado positivo ou negativo , respectivamente na presença ou ausência de hiperdensidade no seio sigmóide . Estudos do sinal negativo do seio sigmóide , com metodologia analítica e duplo cego revelou sensibilidade de 91% e especificidade de 71% a 81%^{3,58} dos casos de trombose venosa cerebral. A observação de sinais de hiperdensidade isoladas de seios venosos pode ter sensibilidade de 100% e especificidade de 95% , no entanto deve ser considerado a probabilidade de superestimação.¹² As imagens por ressonância e Angio-RN do encéfalo são métodos propedêuticos importantes na investigação de trombose venosa cerebral . Conforme o tempo de evolução do trombo poderemos ter alterações específicas decorrentes do metabolismo e degradação da hemoglobina . O trombo na fase aguda habitualmente apresenta com baixa intensidade. Na fase aguda, o trombo venoso freqüentemente aparece como isoíntenso no tecido cerebral em imagens ponderadas T1 e hipointensas em imagens ponderadas em T2 devido ao aumento da desoxiemoglobina. Na fase subaguda o trombo apresenta imagens hiperintensas em imagem T1 e T2 , devido a presença da metahemoglobina , e na fase crônica o trombo pode ser heterogêneo .^{7,9,10,13,26,56} ,

A Angio-RN , muito utilizada para avaliação dos seios venosos cerebrais , tem demonstrado resultados discrepantes , que pode ser observado nas descrições da literatura bem como na interpretação clínica . Os dados revelam alteração ou ausência de fluxo na Angio-RN em 31% dos casos , sendo 91% dos casos relacionados com a presença de seio transversal não dominante , entretanto tais alterações devem ser consideradas como artefatos^{24,44}. Essa alteração explica a dificuldade em observar uniformidade nos diagnósticos de trombose venosa cerebral⁴⁴. A análise

comparativa revelou que a angio-TC mostrou-se superior à Angio-RN na investigação de casos prováveis de trombose venosa cerebral.³⁷ A incidência da localização do trombo nos exames de Angio-RN é motivo de muita discussão. Os estudos atuais mostram o acometimento predominantemente dos seios transversos em 70% e seio sigmóide em 53%²⁹. Os trombos tardios podem ser confundidos com sangue venoso e parênquima cerebral, principalmente no seio transversal esquerdo⁷

Os fatores predisponentes relacionados com a trombose venosa cerebral podem ser genéticos ou adquiridos. O uso de anticoncepcivo oral é observado como fator isolado em 10% dos casos¹⁰. As coagulopatias são observadas em 10% a 25% dos casos (deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C e proteína S, síndrome de anticorpos antifosfolipídicos, mutação do fator V de Leiden com resistência de proteína C ativada, hiperhomocisteinemia, mutação de protrombina G20210A, deficiência de plasminogênio, disfibrinogenemia, coagulação intravascular disseminada). As causas menos comuns são: neoplasias, distúrbios hematológicos (policitemia, doença falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna, doenças hemolíticas imuno-mediadas, trombocitemia), distúrbios metabólicos (diabetes, tireotoxicose, uremia, síndrome nefrótica), colagenose, vasculites, e entre as causas raras estão a hipertensão intracraniana, a concussão cerebral, intervenções neurocirúrgicas e infecções, em destaque as meningites.¹⁰

Os autores relatam no grupo estudado a incidência de 4 / 17 pacientes diagnosticados com meningite asséptica como fator predisponente de trombose venosa cerebral. Diversos trabalhos tem demonstrado mecanismos fisiopatológicos inflamatórios acometendo as meninges e os seios venosos, acarretando comprometimento da absorção de líquido pelas granulações aracnóides e elevação da pressão intracraniana por fenômeno de hidrocefalia comunicante²⁰. Os flavivírus podem apresentar reações cruzadas com as células endoteliais bem como reduzir os níveis de proteína C, proteína S e antitrombina III.⁶⁶

A incidência de meningite asséptica é de 11 a 27 casos / 100.000 habitante - ano⁴⁶, sendo mais comum em crianças e os sintomas frequentemente encontrados são cefaléia, vômitos, fotofobia, sonolência, rigidez nuchal e convulsão.^{15,16,49} Aproximadamente 80% dos pacientes são assintomáticos¹⁵ e somente 1% dos casos apresentam forma neuroinvasiva¹⁵. O agente etiológico mais comum são os enterovírus, principalmente o echovírus 30, entretanto inúmeros trabalhos tem relacionado a meningite asséptica como secundária à complicação pós-vacinação de caxumba, raiva, influenza e febre amarela.^{15,17,28,30,33,35,47,48,69} Diversos outros agentes etiológicos podem estar relacionados com a meningite asséptica como reação pós-vacinal, medicamentos, neoplasias e doenças sistêmicas^{32,34,76}.

Durante a investigação de meningite asséptica como fator predisponente para trombose e estenose de seio dural, observou-se que 15/17 pacientes tiveram contato com a vacina de febre amarela (cepa 17D). O contato direto, por imunização, foi observado em 11/17 pacientes e o

contato indireto por via sexual foi relatado em 4 /17 pacientes. A inclusão dos pacientes classificados como contato indireto foi baseada em revisando da literatura científica , e observado trabalhos referente as diversas formas de transmissão de flavivirus . Os flavivírus como o vírus da dengue pode apresentar transmissão vertical variando de 1,6% a 10,5% das gestantes infectadas⁷³,bem como o vírus da chikungunya ⁷² e o vírus da Zika⁷¹. Estudos experimentais confirmaram a transmissão do vírus vacinal da febre amarela cepa 17D com a detecção de atividade viral em tecido fetal de camundongos em gestação⁷⁰ , justificando a recomendação de não vacinação com a vacina de febre amarela em gestantes. Artigo publicado em 2016 descreve que 95% dos casos que receberam dose única de vacina da febre amarela , foram considerados como imunizados por até 40 anos , com a detecção de anticorpos neutralizantes ^{42,43}. Os eventos adversos neurotrópicos após a vacinação de febre estão relacionados com a susceptibilidade individual do paciente ^{40,52}.

Relatamos que 10/17 pacientes foram submetidos a visita domiciliar pela equipe do Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais e notificados como casos suspeitos de evento adverso neurotrópico pós-vacinação de febre amarela, sendo realizado a coleta de material para análise . Foi realizada avaliação laboratorial para os pacientes suspeitos de febre amarela ou evento neurotrópico pós-vacinação com pesquisa de anticorpos específicos de vírus da febre amarela por MAC-ELISA de captura de IgM ou imuno-histoquímica , detecção de vírus da febre amarela por PCR e isolamento viral^{1,19,35} . Os resultados dos testes sorológicos até o momento mostrou-se negativo , entretanto discutimos a validade dos resultados , tendo em vista que as recomendações do Ministério da Saúde é a realização da coleta de soro e plasma até o 5º dia do início dos sintomas e a coleta de urina até o 8º dia do início dos sintomas⁷⁵ . As amostras dos pacientes estudados , foram coletados entre o 13º e 90º dia (média 55 dias) após o início dos sintomas , portanto o resultado não detectável não exclui a possibilidade de febre amarela⁷⁵. Publicações recentes descrevem investigações epidemiológicas onde o diagnóstico de evento neurotrópico relacionado à vacina de febre amarela foi confirmado por exames laboratoriais e alguns casos confirmados pela simples exposição do paciente em áreas com circulação do vírus antes do início dos sintomas , quando as sorologias foram negativas ⁴⁰ . Embora nas amostras de líquido , uma PCR positiva para o DNA seja importante , seu resultado negativo também não exclui o diagnóstico, somente os resultados negativos em ambos os testes de PCR e IgG no líquido podem descartar o diagnóstico de infecção viral ^{51,52,53}.

A decisão sobre a proposta terapêutica baseou-se nas diretrizes recomendadas . Os resultados deste estudo revelaram que 13/17 (76,4 %) pacientes foram anticoagulados, 1/17 paciente a conduta foi expectante (5,8%) , 1/17 paciente foi submetido a derivação ventrículo-peritoneal (5,8 %) e 1(5,8%) paciente recebeu antiagregante plaquetário devido a cirurgia neurológica recente e presença de aneurisma cerebral não ocluído . A literatura apresenta dados

limitados quanto à indicação de anticoagulantes para pacientes com quadro de meningite asséptica , devido aos riscos de hemorragia , entretanto os trabalhos publicados até o momento são restritos a relato de caso isolado.¹¹ Os consensos atuais para o tratamento de trombose venosa cerebral recomendam a indicação de warfarin como anticoagulante de escolha¹³ . A evolução clínica foi satisfatória em todos os casos, melhora clínica 17 (100 %) , 2 pacientes hemiparesia residual em recuperação (11 %) , nenhum caso de complicação hemorrágica após terapia com anticoagulante , nenhum caso de óbito.

6. CONCLUSÃO:

Analizamos uma condição de evento adverso onde o objetivo foi investigar o grande número de pacientes com quadro suspeito de trombose venosa cerebral. Neste grupo observou-se 17 pacientes com critérios clínicos e de imagem compatíveis com TVC . A apresentação clínica da trombose venosa cerebral habitualmente é inespecífica , limitando o diagnóstico clínico, e justificando a propedêutica por meios de imagem^{6,7}. No entanto os estudos por RNM e Angio-RNM em fases tardias da TVC tem demonstrado divergência entre trombose e hipoplasia de seio não dominante . O conhecimento da fisiopatologia que envolve os seios é fundamental para a diferenciação entre trombose venosa cerebral e estenose de seio dural . A interpretação dos fatores de risco e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da trombose venosa cerebral deve ser baseada nos princípios de Virchow , estase sanguínea , modificações da parede vascular e fenômenos hemorreológicos ⁶. Os autores relatam a incidência de 4 / 17 pacientes diagnosticados com meningite asséptica como fator predisponente de trombose venosa cerebral. A incidência de meningite asséptica é de 11 a 27 casos / 100.000 habitante - ano^{46, 15,16,49} Aproximadamente 80% dos pacientes são assintomáticos¹⁵ e somente 1% dos casos apresentam forma neuroinvasiva¹⁵ . O agente etiológico mais comum é o enterovírus , entretanto inúmeros trabalhos tem relacionado a meningite asséptica como complicação pós-vacinação de febre amarela .^{15,17,28,30,33,35,47,48} Os processos inflamatórios que envolvem as meninges interferem diretamente na fisiologia da reabsorção líquórica e dos seios durais , com repercussão nos mecanismos de controle da pressão intracraniana. Os flavivírus acometem a túnica média dos vasos , com danos funcionais no endotélio , podendo resultar em fenômenos trombóticos , bem como a proliferação de células musculares lisas , fibroblastos e colágeno , resultando em áreas de estenose e oclusão^{22,23,50} A decisão sobre a proposta terapêutica baseou-se nas diretrizes recomendadas para TVC . Os resultados deste estudo revelaram que 14/17 pacientes foram anticoagulados, 1/17 paciente a conduta foi expectante , 1/17 paciente foi submetido a derivação ventrículo-peritoneal e 1 paciente recebeu antiagregante plaquetário devido a cirurgia neurológica recente. A literatura

apresenta dados limitados quanto à indicação de anticoagulantes para pacientes com quadro de meningite asséptica , devido aos riscos de hemorragia .¹¹ Os consensos atuais para o tratamento de trombose venosa cerebral recomendam a indicação de anticoagulante como terapia de escolha mesmo nos casos com sinais de hemorragia¹³ . A evolução clínica foi satisfatória em todos os casos. Os exames de imagem de controle demonstraram melhora na perfusão do seio acometido. Os resultado clínico e funcional foi favorável em 17 / 17 pacientes , 2 pacientes apresentaram hemiparesia residual não incapacitante e em recuperação , nenhum caso de complicação hemorrágica após terapia com anticoagulante , nenhum caso de óbito.

7. REFERÊNCIAS

1. Houghton-Triviño, Natalia, Diana Montaña, and Jaime Castellanos. "Dengue-yellow fever sera cross-reactivity; challenges for diagnosis." *Revista de salud publica* 10.2 (2008): 299-307.
2. Kuo EY, Chung MH, Lin HJ, Chen KT. Gastroenteritis followed by headache: A rare presentation of cerebral venous thrombosis. *Journal of Acute Medicine*. 2012; 2(3):92-4.
3. Chik, Yolanda, et al. "Differentiation of transverse sinus thrombosis from congenitally atretic cerebral transverse sinus with CT." *Stroke* 43.7 (2012): 1968-1970.
4. Puig, J., et al. "Actualización en el diagnóstico neurorradiológico de la trombosis venosa cerebral." *Radiología* 51.4 (2009): 351-361.
5. Zubkov, Alexander Y., et al. "Brain lesions in cerebral venous sinus thrombosis." *Stroke* 40.4 (2009): 1509-1511.
6. Filippidis, Aristotelis, et al. "Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment." *Neurosurgical Focus* 27.5 (2009): E3.
7. Yang, Qi, et al. "Early detection and quantification of cerebral venous thrombosis by magnetic resonance black-blood thrombus imaging." *Stroke* 47.2 (2016): 404-409.
8. Leach JL. Fortuna RB, Jones BV, Shipley G. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006;26:S19 –S43.

9. Tanislav et al.: Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurology* 2011 11:69.
10. Weimar, Christian. "Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis." *Current neurology and neuroscience reports* 14.1 (2014): 417.
11. Zuurbier, Susanna M., et al. "Clinical Outcome of Anticoagulant Treatment in Head or Neck Infection–Associated Cerebral Venous Thrombosis." *Stroke* 47.5 (2016): 1271-1277.
12. Alsafi, Ali, et al. "Cerebral venous sinus thrombosis, a nonenhanced CT diagnosis?." *Radiology research and practice* 2015 (2015).
13. Saposnik, Gustavo, et al. "Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis." *Stroke* (2011): STR-0b013e31820a8364.
14. Cumurciuc, R., et al. "Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76.8 (2005): 1084-1087.
15. Gina Peres Lima dos Santos. Meningites e meningoencefalites assépticas: estudos de detecção e variabilidade genética de agentes etiológicos virais /. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2012
16. Damiani, Daniel, Mayara Cerquiari Furlan, and Durval Damiani. "Meningite asséptica." *Rev Bras Clin Med. São Paulo* 10.1 (2012): 46-50.
17. McMahon, A. W., R. B. Eidex, A. A. Marfin, M. Russell, J. J. Sejvar, L. Markoff, E. B. Hayes, R. T. Chen, R. Ball, M. M. Braun, M. Cetron, and Yellow Fever Working Group. 2007. Neurologic disease associated with 17D- 204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 25:1727–1734.
18. Silva, Maria Luiza, et al. "Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17D yellow fever vaccination." *Clinical and Vaccine Immunology* 17.1 (2010): 118-126.
19. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014
20. OndeR, Halil. "Letter Regarding Article,'Unusual Presentation of Dengue Fever Cerebral Venous Thrombosis'." *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 10.8 (2016): TL01.

21. Vasanthi, Natarajan, et al. "Unusual Presentation of Dengue Fever-Cerebral Venous Thrombosis." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 9.6 (2015): OD09.
22. Mathew S, Pandian JD. Stroke in patients with dengue. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19(3): 253–56
23. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virusinfection. *Lancet Neurol.* 2013;12(9):906-19.
24. Ayanzen, R. H., et al. "Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls." *American Journal of Neuroradiology* 21.1 (2000): 74-78.
25. Devasagayam, Sharon, et al. "Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought." *Stroke* 47.9 (2016): 2180-2182.
26. Kirchhoff, Dierk FB, Daniel de Carvalho Kirchhoff, and Gisele Sampaio Silva. "Espectros Clínicos da Trombose Venosa Cerebral." *CEP* 4039 (2013): 032.
27. Geisbüsch, Christina, et al. "Novel Factor Xa Inhibitor for the Treatment of Cerebral Venous and Sinus Thrombosis." *Stroke* 45.8 (2014): 2469-2471.
28. Guimard, Thomas, et al. "Incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease." *The American journal of tropical medicine and hygiene* 81.6 (2009): 1141-1143.
29. Coutinho, Jonathan M., et al. "The incidence of cerebral venous thrombosis." *Stroke* 43.12 (2012): 3375-3377.
30. Fernandes, Guilherme Côrtes, et al. "Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999–2005." *Vaccine* 25.16 (2007): 3124-3128.
31. Shima, T., et al. "Anatomical dominance of venous sinuses and jugular vein examined by intravenous digital subtraction angiography." *Surgery of the Intracranial Venous System.* Tokyo, Japan: Springer Verlag (1996).
32. Garcez, Ana Carolina C., et al. "Meningite asséptica e doença autoimune." *Cep* 30130 (2010): 100.
33. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnose and management. *Indian J of Pediatrics.* 2005; 72(1):57-63.
34. Ferro, José M., et al. "Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis." *Stroke* 35.3 (2004): 664-670.

35. de Menezes Martins, Reinaldo, et al. "Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil." *Procedia in Vaccinology* 2.2 (2010): 178-183.
36. Ahmed, R. M., et al. "Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions." *American Journal of Neuroradiology* 32.8 (2011): 1408-1414.
37. Majoie, Charles BLM, et al. "Multisection CT venography of the dural sinuses and cerebral veins by using matched mask bone elimination." *American journal of neuroradiology* 25.5 (2004): 787-791.
38. Rohr, A., et al. "Reversibility of venous sinus obstruction in idiopathic intracranial hypertension." *American Journal of Neuroradiology* 28.4 (2007): 656-659.
39. KITAMURA, Matheus Augusto Pinto. "Avaliação anatômica da circulação dos seios venosos cranianos em 100 angiografias cerebrais." (2014).
40. Romano APM, Costa ZGA, Ramos DG, Andrade MA, Jayme VdS, et al. (2014) Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008– 2009. PLoS Negl Trop Dis 8(3): e2740. doi:10.1371/journal.pntd.0002740
41. Saad, Leila Del Castillo, and Rita Barradas Barata. "Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010." *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 25.3 (2016): 531-540.
42. Bassi MR, Larsen MAB, Kongsgaard M, Rasmussen M, Buus S, Stryhn A, et al. (2016) Vaccination with Replication Deficient Adenovectors Encoding YF-17D Antigens Induces Long-Lasting Protection from Severe Yellow Fever Virus Infection in Mice. PLoS Negl Trop Dis 10(2): e0004464. doi:10.1371/journal.pntd.0004464
43. Camacho, Luiz Antonio Bastos, et al. "Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial." *Revista de saude publica* 38.5 (2004): 671-678.
44. Farb, R. I., et al. "Idiopathic intracranial hypertension The prevalence and morphology of sinovenous stenosis." *Neurology* 60.9 (2003): 1418-1424.
45. Riggeal, Bryan D., et al. "Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis." *Neurology* 80.3 (2013): 289-295.
46. Crepaldi PIS, Dias CAR, Lariucci R, Silva RMV, Gianella JCB, Sanvito WL, Lebre AT. Estudo epidemiológico e clínico sobre meningite em adultos no setor de emergência em São Paulo. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2014;59(1):1-6.

47. de Menezes Martins, Reinaldo, et al. "Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil." *Procedia in Vaccinology* 2.2 (2010): 178-183.
48. Silva, Maria Luiza, et al. "Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17D yellow fever vaccination." *Clinical and Vaccine Immunology* 17.1 (2010): 118-126.
49. Machado, Bráulio Caetano, et al. "Aseptic meningitis by echovirus 30 in São Paulo state, Brazil." *Brazilian Journal of Microbiology* 38.1 (2007): 97-103.
50. Sardana, Vijay, et al. "Acute Venous Sinus Thrombosis after Chickenpox Infection." *JAPI* 62 (2014): 741.
51. Patel, Upasana, et al. "Primary Varicella Zoster Infection Presented with Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Adult." *International Journal of Health Sciences and Research (IJHSR)* 5.9 (2015): 568-572.
52. Gilden, Don, et al. "Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment." *The Lancet Neurology* 8.8 (2009): 731-740.
53. Nagel, M. A., et al. "The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy." *Neurology* 68.13 (2007): 1069-1073.
54. Galler, R., et al. "Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil." *Virology* 290.2 (2001): 309-319.
55. Suzuki, Hiroko, et al. "MR imaging of idiopathic intracranial hypertension." *American Journal of Neuroradiology* 22.1 (2001): 196-199.
56. Piazza, Gregory. "Cerebral venous thrombosis." *Circulation* 125.13 (2012): 1704-1709.
57. Dutra, Aurélio Pimenta. *Trombose venosa cerebral: evolução clínica e fatores prognósticos em 111 pacientes*. Diss. Universidade de São Paulo, 2008.
58. Connor, S. E. J., et al. "The relationship of transverse sinus stenosis to bony groove dimensions provides an insight into the aetiology of idiopathic intracranial hypertension." *Neuroradiology* 50.12 (2008): 999.
59. SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações /DATASUS / MS. [homepage da Internet]
60. G. Erbaş, A. Y. Oner, S. Akpek & N. Tokgoz (2006) Corpus Callosum Hematoma Secondary to Isolated Inferior Sagittal Sinus Thrombosis, *Acta Radiologica*, 47:10,1085-1088

61. Beyrouti, Rahma, et al. "Occipital Sinus Thrombosis: An Exceptional Case Report." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 25.6 (2016): e71-e73.
62. Dora, F., and T. Zileli. "Common variations of the lateral and occipital sinuses at the confluens sinuum." *Neuroradiology* 20.1 (1980): 23-27.
63. Gibbs, Erna Leonhardt, and Frederic A. Gibbs. "The cross section areas of the vessels that form the torcular and the manner in which flow is distributed to the right and to the left lateral sinus." *The Anatomical Record* 59.4 (1934): 419-426.
64. Bateman, Grant A., Scott A. Stevens, and Jesse Stimpson. "A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility." *Journal of neurosurgery* 110.3 (2009): 446-456.
65. Stevens SA, Lakin WD, Penar PL: Modeling steady-state intracranial pressures in supine, head-down tilt, and microgravity conditions. *Aviat Space Environ Med* 76:329–338, 2005
66. Tilara, Mandip, et al. "A Case of Cerebral Venous Thrombosis in the Patient with Dengue." *International Journal of Scientific and Research Publications* 4.8 (2014): 1-11.
67. KING, R.L. et al. Routine Cerebrospinal Fluid Enterovirus Polymerase Chain Reaction Testing Reduces Hospitalization and Antibiotic Use for Infants 90 Days of Age or Younger. *Pediatrics*, v. 120, n. 3, p. 489-496, 2007.
68. Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VR, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):269-272
69. Fernandes GC, Camacho LA, Sá Carvalho M, Batista M, de Almeida SM. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. *Vaccine*. 2007;25:3124-8.
70. Silva, Fernanda Carini da. *Efeitos da vacinação contra febre amarela sobre a gestação em camundongos*. Diss. Universidade de São Paulo
71. Calvet, Guilherme, et al. "Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study." *The Lancet infectious diseases* 16.6 (2016): 653-660.
72. Fritel, Xavier, et al. "Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006." *Emerging infectious diseases* 16.3 (2010): 418.



73. Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4(11):767-775.
74. Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas J, Cristiano E. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination. *J Neurovirol*. 2009;15:348-50
75. Domingo, Cristina, et al. "Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories." *Journal of clinical microbiology* 50.12 (2012): 4054-4060.
76. Jolles, Stephen, WA Carrock Sewell, and Carol Leighton. "Drug-induced aseptic meningitis." *Drug Safety* 22.3 (2000): 215-226.

