

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

KARLA PINTO COELHO FADEL

**DOENÇAS DESMIELINIZANTES ASSOCIADAS AOS BIOMARCADORES ANTI-
MOG E ANTI-AQP4 INDUZIDAS POR GATILHOS VIRAIS**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

KARLA PINTO COELHO FADEL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Renan Amphilophio Fernandes

RIO DE JANEIRO
2025

KARLA PINTO COELHO FADEL

DOENÇAS DESMIELINIZANTES ASSOCIADAS AOS BIOMARCADORES ANTI-MOG E ANTI-AQP4 INDUZIDAS POR GATILHOS VIRAIS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Renan Amphiphio Fernandes

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 13 de novembro de 2025.

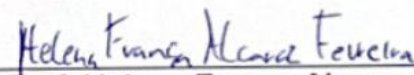
BANCA EXAMINADORA



Prof. Renan Amphiphio Fernandes (orientador)



Prof. Leticia Maria da Silva Antônio



Prof. Helena França Alcaraz Ferreira

AGRADECIMENTOS

A realização deste Trabalho de Conclusão de Curso representa não apenas o encerramento de uma etapa acadêmica, mas também a soma de inúmeros apoios e incentivos que recebi ao longo desse caminho.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e saúde nos momentos em que mais precisei. Sem Sua presença constante em minha vida, esta conquista não seria possível.

À minha mãe Vera e à minha irmã Karen, minha base e meu porto seguro, deixo meu mais profundo agradecimento. Cada palavra de incentivo, cada gesto de carinho e cada demonstração de fé em meu potencial foram fundamentais para que eu não desistisse, mesmo diante de tantas dificuldades.

Agradeço também ao Renan, meu orientador, que com paciência, dedicação e conhecimento, me guiou durante todo o processo de elaboração deste trabalho. Sua orientação foi essencial para meu crescimento acadêmico e pessoal.

Estendo meus agradecimentos aos professores que fizeram parte da minha formação. Cada aula, conselho e aprendizado contribuíram significativamente para a construção da profissional que me tornei.

Por fim, mas não menos importante, agradeço às minhas amigas, Andreza Salvio, Ada Rohen, Dandara Garay e Luana Lugones que estiveram ao meu lado nos momentos bons e nos difíceis. Obrigado por me ouvirem, motivarem e, principalmente, acreditarem em mim. O apoio de vocês fez toda a diferença.

A todos, minha eterna gratidão. Obrigada.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Quadro 1: Artigos selecionados para os resultados.....	15
Figura 1: O ZIKV replica-se e atinge neurônios no tecido cortical humano adulto.....	17
Figura 2: Detecção da proteína NS2B do ZIKV em neurônios adultos.....	17
Figura 3: Análise Sináptica em murinos e infecção viral.....	17
Quadro 2: Achados clínicos e laboratoriais em pacientes com manifestações semelhantes à Esclerose Múltipla associadas ao vírus Zika.....	19
Quadro 3: Resultados do alinhamento entre as poliproteínas do ZikV e os autoantígenos da EM	19
Figura 4: Resultados do alinhamento entre o antígeno NS5 do ZikV e os autoantígenos PLP da Esclerose Múltipla.....	20
Figura 5: Imagem de ressonância magnética do paciente 1	22
Figura 6: Imagem de ressonância magnética do paciente 2.....	23
Figura 7: Imagem de ressonância magnética do paciente 3.....	23
Tabela 1: Análise Linear e Tridimensional por Bioinformática entre antígenos do SARS-CoV-2 e autoantígenos humanos identificando o mimetismo molecular	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. METODOLOGIA.....	14
3. RESULTADOS.....	15
4. DISCUSSÃO.....	25
5. CONCLUSÃO.....	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

**DOENÇAS DESMIELINIZANTES ASSOCIADAS AOS
BIOMARCADORES ANTI-MOG E ANTI-AQP4 INDUZIDAS
POR GATILHOS VIRAIS**

Karla Pinto Coelho Fadel¹

Renan Amphilophio Fernandes²

RESUMO

As doenças desmielinizantes autoimunes do sistema nervoso central, como a Esclerose Múltipla (EM), Distúrbio do Espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD) e Doença Associada ao Anticorpo MOG (MOGAD), apresentam manifestações clínicas distintas e mecanismos imunopatológicos específicos. Esta revisão bibliográfica integrativa aborda a associação entre infecções virais e o desenvolvimento dessas doenças, focando nos biomarcadores anti-MOG e anti-AQP4, essenciais para o diagnóstico diferencial e manejo clínico. Destaca-se a influência de vírus neurotrópicos, como o vírus Zika (ZIKV) e SARS-CoV-2, que atuam como gatilhos imunológicos por meio de mecanismos como mimetismo molecular, onde proteínas virais compartilham estruturas semelhantes a autoantígenos mielínicos (PLP, MOG, AQP4). Evidências experimentais demonstram a capacidade do ZIKV de infectar tecido cerebral adulto, causando disfunções sinápticas e neuroinflamação, além de induzir respostas autoimunes em indivíduos geneticamente predispostos. A pandemia de COVID-19 revelou similar potencial do SARS-CoV-2 em desencadear desordens desmielinizantes autoimunes, associadas à resposta imune aberrante. A medicina de precisão tem sido fundamental para a individualização do diagnóstico e tratamento, possibilitando intervenções mais eficazes. Compreender a interação entre infecções virais, sistema imune e SNC é vital para aprimorar estratégias diagnósticas, terapêuticas e de prevenção dessas doenças complexas. Este trabalho sintetiza avanços científicos recentes, elucidando o papel crucial dos biomarcadores anti-MOG e anti-AQP4 e reforçando a necessidade de pesquisas contínuas na área de neuroimunologia viral.

Palavras-chave: Doenças Desmielinizantes. NMOSD. MOGAD. Anti-AQP4. Anti-MOG. Gatilhos Virais.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Biólogo – Doutor em Farmacologia e Química Medicinal.

ABSTRACT

Autoimmune demyelinating diseases of the central nervous system (CNS), including Multiple Sclerosis (MS), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD), and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease (MOGAD), manifest distinct clinical features and immunopathological mechanisms. This integrative literature review explores the association between viral infections and the development of such diseases, focusing on specific biomarkers anti-MOG and anti-AQP4 which aid differential diagnosis and clinical management. Neurotropic viruses like Zika virus (ZIKV) and SARS-CoV-2 act as immunological triggers via molecular mimicry, where viral proteins share structural homology with myelin autoantigens (PLP, MOG, AQP4). Experimental data reveal ZIKV's capacity to infect adult brain tissue, leading to synaptic dysfunction and neuroinflammation, potentially inducing autoimmune responses in genetically predisposed individuals. The COVID-19 pandemic highlighted the potential of SARS-CoV-2 to trigger autoimmune demyelinating disorders linked to aberrant immune responses. Precision medicine approaches enable tailored diagnostics and treatments enhancing patient outcomes. Understanding viral infections' interaction with the immune system and CNS is crucial for advancing diagnostic, therapeutic, and preventive strategies for these complex disorders. This study consolidates recent scientific advances, emphasizing the critical role of anti-MOG and anti-AQP4 biomarkers and advocates for ongoing research in viral neuroimmunology to improve clinical care and disease understanding.

Keywords: Demyelinating Diseases. NMOSD. MOGAD. Anti-AQP4. Anti-MOG. Viral Triggers.

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes inflamatórias (DAI) são caracterizadas pela destruição ou perda da mielina, uma substância lipídica que reveste os axônios protegendo as fibras nervosas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). A mielina é fundamental para a transmissão rápida e eficiente dos impulsos nervosos ao longo dos axônios que conectam o cérebro ao restante do corpo. Quando a mielina é danificada, a comunicação entre os neurônios é prejudicada, resultando em uma variedade de sintomas neurológicos, como fraqueza muscular, dificuldades de coordenação motora e problemas visuais (BERNARDO; VISENTIN, 2023).

Dentre essas doenças, destacam-se as DAI do SNC, que compartilham características, mas apresentam diferenças clínicas e diagnósticas significativas, como a Esclerose Múltipla (EM), a Doença Associada ao Anticorpo MOG (MOGAD) e o Distúrbio do Espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD) (SILVA, E. V. DA *et al.*, 2023). O desenvolvimento de biomarcadores específicos e os avanços na medicina de precisão têm permitido a distinção entre essas condições, resultando em diagnósticos mais precisos e tratamentos direcionados (ZHANG, F. *et al.*, 2023).

A EM é a DAI do SNC mais prevalente, afetando principalmente mulheres brancas entre 20 e 40 anos. Sua herança multifatorial inclui fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, como infecções virais, que podem atuar como gatilhos para respostas autoimunes. A principal característica da EM é a perda da bainha de mielina, que pode levar a neurodegeneração e danos permanentes, mesmo em casos assintomáticos. Essa complexidade reforça a necessidade de diagnósticos precoces e precisos para minimizar os impactos na qualidade de vida dos pacientes (ALVES-LEON *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, o avanço da medicina de precisão permitiu a diferenciação de outras doenças desmielinizantes que anteriormente eram agrupadas sob o diagnóstico de EM. Dentre elas, destacam-se NMOSD e MOGAD. NMOSD apresenta-se como doença mais severa e rara, com maior prevalência em mulheres afrodescendentes e asiáticas entre 30 e 40 anos. Essa condição é caracterizada pela presença de anticorpos anti-aquaporina-4 (anti-AQP4), que atacam os canais de aquaporina-4 presentes na membrana dos astrócitos, resultando em lesão axonal e consequente desmielinização, especialmente nos nervos ópticos e na medula espinhal. No entanto, de acordo com os critérios diagnósticos de NMOSD estabelecidos em

2015, pacientes sem a detecção desses anticorpos também podem preencher os requisitos clínicos e radiológicos para o diagnóstico da doença (WINGERCHUK *et al.*, 2015). Já a MOGAD, uma condição menos grave, afeta tanto crianças quanto adultos e está associada à presença de anticorpos anti-glicoproteína de oligodendrócitos da mielina (anti-MOG), que atacam os oligodendrócitos responsáveis pela formação e manutenção da bainha de mielina (MARIOTTO *et al.*, 2022).

Os biomarcadores, como os anticorpos anti-MOG e anti-AQP4, são ferramentas cruciais no diagnóstico diferencial dessas doenças. Ensaio celulares, como o Cell-Based Assay (CBA), oferecem alta sensibilidade e especificidade ao utilizarem células transfectadas para expressar os antígenos-alvo (WINGERCHUK *et al.*, 2015). No caso dos testes de autoanticorpos, as células EU90 (uma linhagem de células humanas usada especificamente pela Euroimmun), que naturalmente não expressam esses canais de aquaporina, são modificadas para expressar canais de aquaporina-4 ou a glicoproteína de oligodendrócitos de mielina para a detecção de anti-AQP4 e anti-MOG, respectivamente (ZAMVIL; SLAVIN, 2015). Esses testes permitem a detecção precisa de autoanticorpos, auxiliando na distinção entre EM, NMOSD e MOGAD, possibilitando a aplicação de tratamentos mais adequados e específicos para cada tipo de doença (CARVAL; BO; DIAS, 2021; ZHANG *et al.*, 2023).

Além dos avanços no diagnóstico a partir de biomarcadores, dos quais apenas alguns foram destacados anteriormente, as DAI têm atraído crescente interesse científico pela interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre esses fatores ambientais, as infecções virais desempenham papel crucial como gatilho para o desenvolvimento dessas doenças. Vírus neurotrópicos podem infectar diretamente o SNC ou provocar uma ativação exagerada do sistema imunológico, favorecendo a quebra da tolerância imunológica e a produção de autoanticorpos contra componentes do próprio tecido nervoso. Esse processo pode resultar em lesões inflamatórias, desmielinização e prejuízo da função neural, típicos de diversas DAI, como EM, encefalomielite aguda disseminada (ADEM), NMOSD e MOGAD (FRANÇA *et al.*, 2023). Além disso, a resposta imunológica desencadeada pelas infecções pode perpetuar um ciclo de inflamação crônica, exacerbando a progressão da doença e dificultando o controle terapêutico (HABIBI *et al.*, 2023).

Um vírus fortemente associado às doenças desmielinizantes, como a EM, é o Lymphocryptovirus humangamma 4, conhecido como Gammaherpesvirus humano

4 ou, mais comumente, vírus Epstein–Barr (EBV). A infecção pelo EBV eleva significativamente o risco de desenvolver EM, chegando a aumentar em 32 vezes as chances da doença em indivíduos infectados, conforme um estudo longitudinal com mais de 10 milhões de pessoas. Esse aumento do risco está associado a mecanismos imunológicos, como a ativação anormal de células B e o mimetismo molecular, pelo qual proteínas do EBV se assemelham a proteínas da mielina, levando o sistema imunológico a atacar erroneamente o próprio sistema nervoso central, contribuindo para a patogênese da EM (BJORNEVIK *et al.*, 2022).

Neste contexto, a pandemia de COVID-19 reforçou o impacto de infecções virais no SNC (GUTMAN *et al.*, 2023). Embora o foco deste trabalho não seja a pandemia, vale mencionar que o SARS-CoV-2 e outros vírus, como arbovírus, têm sido apontados como possíveis desencadeadores de respostas autoimunes em indivíduos geneticamente predispostos. No Brasil, onde as arboviroses são endêmicas, esses fatores levantam preocupações sobre o aumento na incidência de doenças desmielinizantes (CARVAL *et al.*, 2021).

Além disso, um estudo recente sugere um crescimento nos casos de MOGAD tendo o SARS-CoV-2 como um potencial gatilho para essa doença (MARIOTTO *et al.*, 2022), reforçando a relevância de investigações sobre o papel de infecções virais na etiologia dessas patologias e a relação com o sistema imunológico.

De modo geral, o sistema imunológico humano desempenha a função essencial de proteger o organismo contra agentes infecciosos, como vírus, bactérias, protozoários e fungos. Para isso, ele é capaz de reconhecer e diferenciar estruturas próprias do organismo (self) daquelas estranhas (non-self), presentes em microrganismos invasores, assunto inclusive que recebeu o Prêmio Nobel de Medicina de 2025 concedido a Shimon Sakaguchi (Japão), Mary Brunkow e Fred Ramsdell (Estados Unidos) por suas descobertas sobre a tolerância imunológica periférica (OFFORD, 2025). Essa pesquisa desvenda como o sistema imunológico impede que células de defesa ataquem o próprio corpo, o que é crucial para evitar doenças autoimunes (SAKAGUCHI *et al.*, 1995; OFFORD, 2025). Entretanto, quando ocorre uma falha nesse sistema de reconhecimento, caracterizada pela quebra da tolerância imunológica, o organismo pode passar a identificar componentes próprios como ameaças, desencadeando respostas contra seus próprios tecidos e originando doenças autoimunes (GUTMAN *et al.*, 2023).

Um dos mecanismos que possivelmente justifica esse fenômeno é o

mimetismo molecular, que ocorre quando proteínas de patógenos compartilham similaridades estruturais ou de sequência de aminoácidos com proteínas humanas. Essa semelhança pode fazer com que o sistema imune, ao atacar o patógeno, passe também a reconhecer e atacar proteínas do próprio corpo, levando a uma resposta autoimune. Esse mecanismo tem sido associado à patogênese de diversas doenças autoimunes após infecções virais, incluindo diversos casos em que vírus como Chikungunya e SARS-CoV-2, por exemplo, atuaram como gatilhos virais (GUTMAN *et al.*, 2023). Em resumo, indivíduos geneticamente suscetíveis podem apresentar reações inflamatórias exacerbadas após infecções virais, que podem atuar como gatilhos para o surgimento ou agravamento dessas doenças (FRANÇA *et al.*, 2023).

Além disso, complicações neurológicas envolvendo o SNC têm sido descritas em pacientes adultos infectados pelo vírus Zika (FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Estudos recentes também indicam que condições como a MOGAD e a NMOSD estão associadas a eventos infecciosos, embora os mecanismos exatos ainda não sejam totalmente compreendidos (CACCIAGUERRA; FLANAGAN, 2023; GUTMAN *et al.*, 2023). Ademais, outro ponto relevante é a importância do diagnóstico precoce e da individualização do tratamento. A medicina de precisão adota uma abordagem integrada que inclui a análise clínica do paciente, exames de imagem avançados, biomarcadores sorológicos e plasmáticos, assim como fatores genéticos e ambientais (JARIUS *et al.*, 2018). A utilização de ferramentas diagnósticas sofisticadas, como ensaios celulares específicos e técnicas aprimoradas de ressonância magnética, permite identificar padrões particulares de cada doença, otimizando e personalizando as estratégias terapêuticas para melhores resultados clínicos.

A investigação contínua das doenças desmielinizantes e de seus determinantes ambientais, imunológicos e genéticos é fundamental para aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. A compreensão dos mecanismos que levam ao desenvolvimento de respostas autoimunes no SNC abre novos caminhos para tratamentos mais eficazes e direcionados, consolidando o papel da medicina personalizada no manejo dessas doenças (ALVES-LEON *et al.*, 2021).

Neste sentido, este trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão bibliográfica abrangente, a relação entre infecções virais e o desenvolvimento de doenças desmielinizantes do SNC, com foco nos biomarcadores específicos, como os autoanticorpos anti-MOG e anti-AQP4. Ainda, a revisão visa compreender os mecanismos imunológicos envolvidos e suas implicações clínicas, integrando achados

das mais recentes publicações científicas para oferecer uma análise crítica e atualizada do tema. Essa abordagem baseada em revisão sistemática da literatura é essencial para sintetizar evidências disponíveis, identificar lacunas no conhecimento e fundamentar futuras pesquisas e estratégias clínicas para essas patologias.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma Revisão Integrativa de Literatura com abordagem qualitativa e quantitativa. Para a coleta de informações sobre o tema proposto, foi realizada uma busca sistemática em diferentes bases de dados científicas, incluindo PubMed, ResearchGate e SciELO. Os descritores utilizados foram “Doenças Desmielinizantes”, “NMOSD”, “MOGAD”, “Anti-AQP4”, “Anti-MOG” e “Gatilhos Virais”, bem como seus correspondentes em inglês. Foram aplicados os operadores booleanos “AND” e “NOT” para refinar a inclusão e exclusão de artigos relevantes.

Os critérios de inclusão englobam estudos que abordam infecções por patógenos virais e investigações relacionadas ao acometimento do SNC por essas infecções. Por outro lado, os critérios de exclusão consideraram trabalhos que tratam de infecções causadas por patógenos não-virais ou infecções virais sem envolvimento do SNC. Apenas estudos publicados a partir de 2015 a 2025, redigidos em inglês ou português, foram considerados.

3 RESULTADOS

Após a revisão bibliográfica de 70 artigos, foram selecionados três estudos originais que, embora abordem aspectos relacionados, foram cuidadosamente escolhidos para se complementarem e construir uma narrativa integrada. Cada estudo contribui com uma perspectiva distinta, um experimental, um com coorte retrospectiva e outro com coorte prospectiva, permitindo uma análise abrangente e progressiva dos fenômenos investigados. Essa seleção foi orientada pela busca de articulação entre os achados, de modo a apresentar uma sequência lógica e coerente que reforça a consistência e o impacto dos resultados apresentados (Quadro 1).

Quadro 1. Artigos selecionados para os resultados.

Autores	Título
Figueiredo <i>et al.</i> , 2019. doi: 10.1038/s41467-019-11866-7.	Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice
França <i>et al.</i> , 2023. doi: 10.1055/s-0043-1768698	Molecular mimicry between Zika virus and central nervous system inflammatory demyelinating disorders: the role of NS5 Zika virus epitope and PLP autoantigens
Gutman <i>et al.</i> , 2023 doi: 10.3390/microorganisms11122902.	Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Proteins and Human Self-Antigens Related with Autoimmune Central Nervous System (CNS) Disorders

Replicação do vírus Zika em tecido cerebral humano e em neurônios de camundongos adultos

O estudo de Figueiredo et al. (2019) demonstrou de forma experimental que o vírus Zika (ZIKV) possui a capacidade de se replicar em tecido cerebral humano adulto (Fig. 1a–b), resultando em uma infecção ativa e produtiva (Fig. 2). Além disso, observou-se que o ZIKV também infecta neurônios no cérebro de camundongos adultos, afetando a integridade sináptica e distintas regiões do SNC, incluindo o hipocampo, estriado, córtex frontal, hipotálamo, cerebelo e medula espinhal (Fig. 3a–c)(FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Considerando que o vírus já havia sido previamente identificado no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes adultos (SILVA, I. R. F. DA *et al.*, 2017); este estudo buscou examinar experimentalmente a dinâmica de replicação viral em tecido cerebral humano *ex vivo*. Para tanto, fatias corticais do lobo temporal de indivíduos adultos foram cultivadas e expostas ao ZIKV (Fig. 1a).

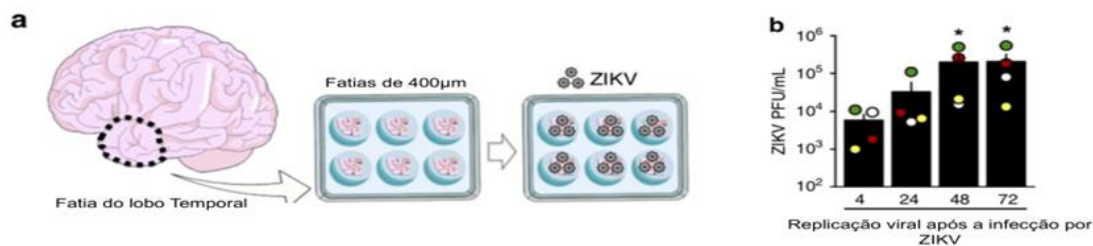
A quantificação do vírus no meio de cultura revelou elevação progressiva do título viral até aproximadamente 48–72 horas após a inoculação (Fig. 1b), sugerindo replicação eficiente e liberação de novas partículas infecciosas. Por meio de imunofluorescência, foi possível detectar a expressão da proteína NS2B em células positivas para NeuN, um marcador específico de neurônios maduros (Fig. 2), confirmando o envolvimento direto dessas células no ciclo replicativo do vírus, reforçando a hipótese de um tropismo preferencial do ZIKV por células neuronais.

Em paralelo, foram realizados experimentos *in vivo* para caracterizar a infecção no SNC de camundongos adultos e compreender a progressão temporal da replicação viral. O ZIKV foi administrado diretamente no ventrículo lateral cerebral (Fig. 3a), e a carga de RNA viral foi quantificada por qPCR (Fig. 3b). Os níveis de RNA do vírus aumentaram gradualmente, atingindo o valor máximo por volta de 6 dias pós-infecção (dpi). O material genético viral permaneceu detectável até 30 dpi, com declínio progressivo até 60 dpi, quando atingiu o limite mínimo de detecção (Fig. 3b).

A distribuição espacial da infecção mostrou que as maiores concentrações virais ocorrem em regiões relacionadas à cognição, memória e controle motor, como o córtex frontal, o hipocampo e o estriado (Fig. 3b). Outras áreas corticais, como as regiões sensorial, entorrinal e motora, apresentaram níveis substancialmente inferiores de RNA viral. Esses achados indicam que o ZIKV apresenta tropismo seletivo por estruturas neurais específicas, independentemente do ponto de inoculação no SNC.

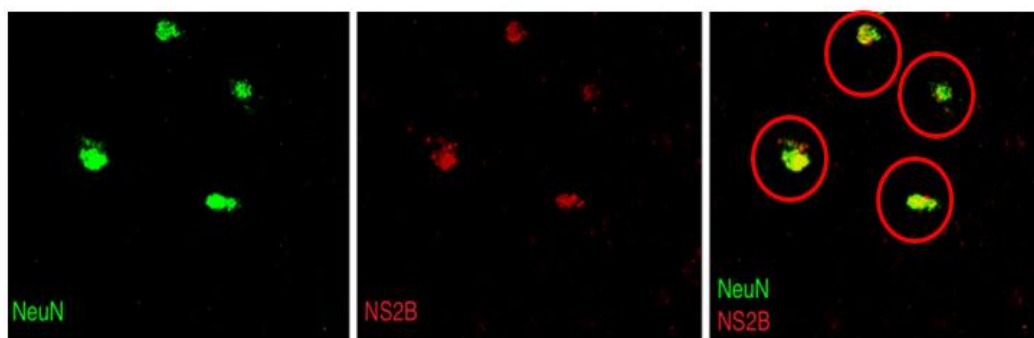
De forma geral, os resultados obtidos em amostras humanas e no modelo murino demonstram que o ZIKV possui capacidade neurotrópica significativa, sendo capaz de infectar e se replicar em neurônios maduros, com predileção por áreas cerebrais associadas às funções cognitivas e motoras.

Figura 1: O ZIKV replica-se e atinge neurônios no tecido cortical humano adulto.



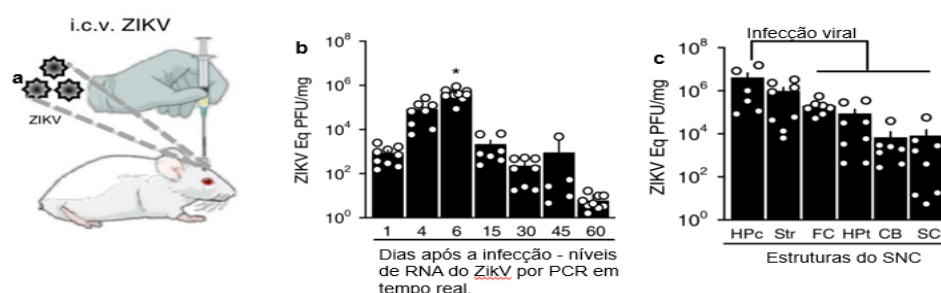
(a) Fragmentos de tecido cortical do lobo temporal humano foram seccionados em fatias de 400 µm e mantidos em cultura por 4 dias antes da incubação com ZIKV (10⁷ PFU) ou meio de cultura controle por 1 h, seguida de lavagem. As fatias foram utilizadas para imuno-histoquímica e o meio de cultura foi coletado para determinação dos títulos virais. (b) Quantificação de partículas virais infecciosas no meio de cultura por ensaio de placas. As barras representam a média ± erro padrão da média (EPM). Os símbolos representam a média de determinações em duplicata ou triplicata de quatro doadores humanos independentes (mostrados em cores diferentes) em cada ponto de tempo. (* p = 0,0411, entrada (4 h após a lavagem) vs 48 ou 72 h após a lavagem; teste de Friedman seguido pelo pós-teste de Dunn). Adaptada de Figueiredo *et al.* (2019).

Figura 2: Detecção da proteína NS2B do ZIKV em neurônios adultos.



Imagens representativas de imunofluorescência para ZIKV (proteína NS2B, vermelho) e NeuN (verde) em fatias de tecido humano infectadas com ZIKV. Adaptada de Figueiredo *et al.* (2019).

Figura 3: Análise Sináptica em murinos e infecção viral.



O ZIKV se replica e atinge áreas relacionadas à memória no cérebro de camundongos adultos. (a) Camundongos adultos receberam uma infusão de 10⁵ PFU de ZIKV, ZIKV inativado por UV ou meio de cultura controle no ventrículo lateral cerebral. (b) Nos dias pós-infecção (dpi) indicados, os cérebros foram processados para determinação dos níveis de RNA do ZIKV por qPCR. (c) Estruturas distintas do SNC foram isoladas em 6 dpi e processadas para determinação dos níveis de RNA do ZIKV por qPCR. Adaptada de Figueiredo *et al.* (2019).

Associação entre infecção pelo vírus Zika e distúrbios desmielinizantes: evidências de mimetismo molecular entre a proteína NS5 do ZikV e o autoantígeno PLP (Proteolipina).

O estudo de França et al. (2023) avaliou a associação entre infecção pelo vírus Zika e o desenvolvimento de distúrbios inflamatórios desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), baseando-se na hipótese de mimetismo molecular (FRANÇA *et al.*, 2023). Em uma análise retrospectiva envolvendo 305 pacientes com suspeita de arboviroses no Rio de Janeiro, 26 indivíduos apresentaram infecção confirmada pelo ZIKV, e quatro destes demonstraram manifestações clínicas compatíveis com doenças desmielinizantes, semelhantes às aquelas observadas na EM. A caracterização detalhada dos achados clínicos desses pacientes está apresentada na Quadro 2.

Para investigar o possível mecanismo subjacente a essa associação, os autores aplicaram ferramentas de bioinformática, revelando elevada similaridade entre a proteína não estrutural NS5 do ZIKV e a proteína da mielina PLP (Proteolipina). Uma região específica apresentou 83% de identidade (Quadro 3) em uma sequência de seis aminoácidos consecutivos (CSSVPV/CSAVPV), além de conformações tridimensionais comparáveis (Fig 4). Esses resultados sugerem que a infecção pelo ZIKV pode estimular respostas autoimunes direcionadas ao SNC, especialmente em indivíduos com predisposição genética.

A figura 4 do estudo detalha a análise de homologia entre NS5 do ZIKV e PLP, evidenciando a sequência compartilhada de seis aminoácidos, com cinco deles idênticos, correspondendo a 83% de identidade (Quadro 3). A análise estrutural mostrou que ambas as proteínas apresentam predominância de alfa-hélices na região estudada (Fig. 4), reforçando a possibilidade de mimetismo molecular funcional entre o vírus e o autoantígeno.

Em síntese, os dados fornecem evidências robustas de que a semelhança estrutural e de sequência entre NS5 do ZIKV e PLP pode atuar como um mecanismo de mimetismo molecular, possivelmente desencadeando respostas autoimunes em indivíduos geneticamente suscetíveis. Esses achados fortalecem a compreensão do papel das infecções virais na patogênese de distúrbios desmielinizantes do SNC.

Quadro 2: Achados clínicos e laboratoriais em pacientes com manifestações semelhantes à Esclerose Múltipla associadas ao vírus Zika.

Quadro clínico	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade	30	51	48	57
Sexo	Macho	Macho	Macho	Fêmea
História médica	Esclerose Múltipla	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Pródromo viral	Febre e mialgia	Febre aguda e erupção cutânea	Febre aguda e erupção cutânea	Febre, mialgia intensa e erupção cutânea
Sintomas neurológicos	Encefalomielite aguda com sonolência, confusão mental, distúrbios locomotores e diplopia. ADEM	Paraparesia, que evoluiu para tetraparesia. ADEM	Agitação e desorientação precedidas, encefalomielite aguda	Perda visual e dificuldade de locomoção
Tempo desde o pródromo viral até os sintomas neurológicos	5 dias	11 dias	10 dias	11 dias
Exame neurológico	Hipoestesia membro superior direito e papilite.	Disartria, tetraparesia e sonolência	Tetraparesia, desorientação e diminuição do nível de consciência	Paraplegia crural simétrica espástica, papiledema, perda visual esquerda
Estudos de diagnóstico	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
ZikV RT-PCR	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
IgM ZikV	Positivo no soro e na urina	Positivo no soro	Positivo no soro	Positivo no soro
IgG ZikV	Positivo no soro, urina e LCR	Positivo no soro	Positivo no soro	Negativo no soro
LCR	8 leucócitos/mm ³ , 27 mg/dl de proteína, OCB positivo, índice IgG 0,88	0 leucócitos/mm ³ , 27 mg/dl de proteína.	15 leucócitos/mm ³ , 71 mg/dl de proteína e 55 mg/dl de glicose	9 leucócitos/mm ³ , 64 mg/dl de proteína, OCB negativo, AQP4 negativo

Adaptado de França *et al.* (2023).

Quadro 3: Resultados do alinhamento entre as poliproteínas do ZikV e os autoantígenos da EM.

Autoantígenos	Poliproteínas	Identidade
PLP	Cadeia B, estrutura Ns1 de comprimento total do vírus Zika da cepa brasileira de 2015	56%
PLP	Cadeia A, estrutura Ns1 de comprimento total do vírus Zika da cepa brasileira de 2015	56%
PLP	Cadeia A, proteína não estrutural 1 do vírus Zika (ns1)	56%
PLP	Cadeia B, proteína não estrutural 1 do vírus Zika (ns1)	56%
PLP	NS1	56%
PLP	NS2a	24%
PLP	NS2b	38%
PLP	NS3	46%
PLP	NS4b	50%
PLP	Cadeia A, Estrutura do Zika Vírus Ns5	30%
PLP	Cadeia B, Estrutura do Zika Vírus Ns5	30%
PLP	Proteína NS5 parcial	83%
PLP	envelope proteína E, parcial	42%
PLP	proteína C do capsídeo	20%

Adaptado de França *et al.* (2023).

Figura 4: Resultados do alinhamento entre o antígeno NS5 do ZikV e os autoantígenos PLP da Esclerose Múltipla.



(A). Alinhamento estrutural entre as proteínas PLP 131-198 e NS5 281-325 . Em vermelho, está representado o PLP 131-198 e, em azul, o NS5 281-325 (B). Adaptada de França *et al.* (2023).

Incidência de distúrbios desmielinizantes inflamatórios do SNC em pacientes com COVID-19

No estudo prospectivo conduzido por Gutman *et al.* (2023), foram incluídos 112 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 para avaliar a ocorrência de distúrbios desmielinizantes inflamatórios (DDIs) possivelmente associados à infecção pelo SARS-CoV-2. Entre os participantes, três indivíduos desenvolveram manifestações clínicas compatíveis com DDI, sugerindo uma associação potencial entre a infecção viral e respostas autoimunes do SNC. Os três pacientes com diagnóstico de DDI sobreviveram, mantendo estabilidade clínica e controle da doença por até 12 meses (GUTMAN *et al.*, 2023).

A seguir, a descrição dos casos clínicos:

Paciente 1: Homem, 24 anos, com histórico familiar de Esclerose Múltipla, apresentou parestesia nos membros superiores e inferiores esquerdos. A ressonância magnética (RM) evidenciou duas lesões hiperintensas em T2/FLAIR com realce por gadolínio, localizadas na substância branca periventricular (Fig 5 a, d) e na transição bulbar (Figura 5 b, c, e, f). Anticorpos anti-MOG foram positivos, enquanto anti-AQP4

foram negativos. Triagens metabólicas e autoimunes não revelaram alterações. Apesar de assintomático, o paciente testou positivo para SARS-CoV-2 por qPCR. Novas lesões e manifestações neurológicas foram detectadas durante o acompanhamento, confirmando o diagnóstico de MOGAD.

Paciente 2: Mulher, 19 anos, apresentou parestesia, incontinência urinária, confusão mental e coma aproximadamente 20 dias após vacinação com mRNA contra SARS-CoV-2. A RM cerebral mostrou múltiplas lesões desmielinizantes hiperintensas em T2/FLAIR (Figura 6 a-f). O rastreio de anticorpos anti-MOG e anti-AQP4, bem como exames metabólicos, foi negativo. Inicialmente diagnosticada com Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) pós-vacinal, a paciente apresentou novo episódio desmielinizante agressivo seis meses depois, evoluindo para diagnóstico de Esclerose Múltipla.

Paciente 3: Mulher, 39 anos, com antecedentes de psoríase, abortos espontâneos e gastroplastia, internada devido a parestesia facial e em membro inferior esquerdo, acompanhada de vertigem e cefaleia. Dezoito dias antes, foi diagnosticada com COVID-19 confirmada por qPCR. A RM apresentou lesões hiperintensas em T2/FLAIR no córtex direito, região periventricular e tronco encefálico (Figura 7). Inicialmente diagnosticada com ADEM associada à infecção viral, porém a paciente apresentou recorrência de sintomas e novas lesões três meses depois, recebendo o diagnóstico definitivo de Esclerose Múltipla.

Avaliação de mimetismo molecular entre proteínas virais e autoantígenos

A análise bioinformática avaliou oito proteínas do SARS-CoV-2 e dez autoantígenos humanos envolvidos em doenças desmielinizantes e encefalites autoimunes, sendo relevantes para essa revisão: proteínas Spike (S), Nsp1, Nsp3, Nsp13, ORF7a e autoantígenos: PLP, MOG e AQP4 (Tabela 1).

Foram realizadas 80 comparações de homologia linear e estrutural entre proteínas virais e autoantígenos. Após exclusão de modelos com TM-score < 0,3, permaneceram 29 combinações relevantes (Tabela 1). As sequências significativas exibiram identidade linear entre 62,5% e 100%, E-score compatível e escore

antigênico $\geq 0,4$ pelo VaxiJen.

Dentre essas, 03 combinações apresentaram sobreposição linear e tridimensional relevante (TM-score $\geq 0,5$):

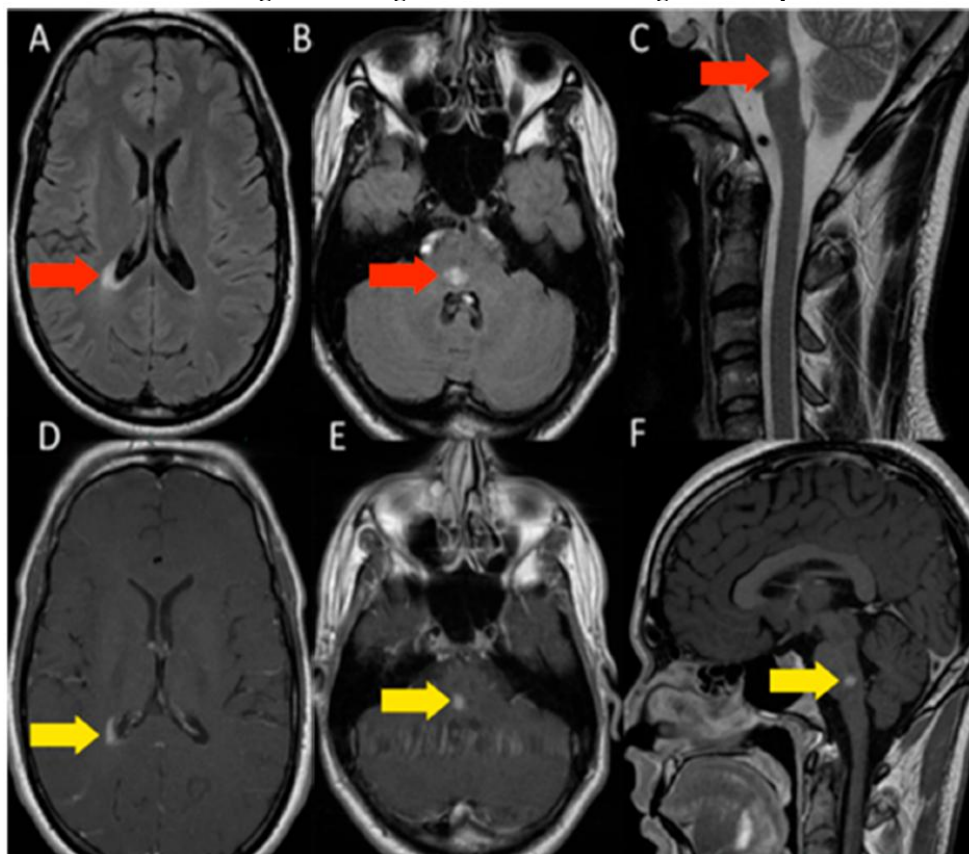
S e MOG (TM-score: 0,63)

ORF7a e MOG (TM-score: 0,62)

Nsp1 e MOG (TM-score: 0,50)

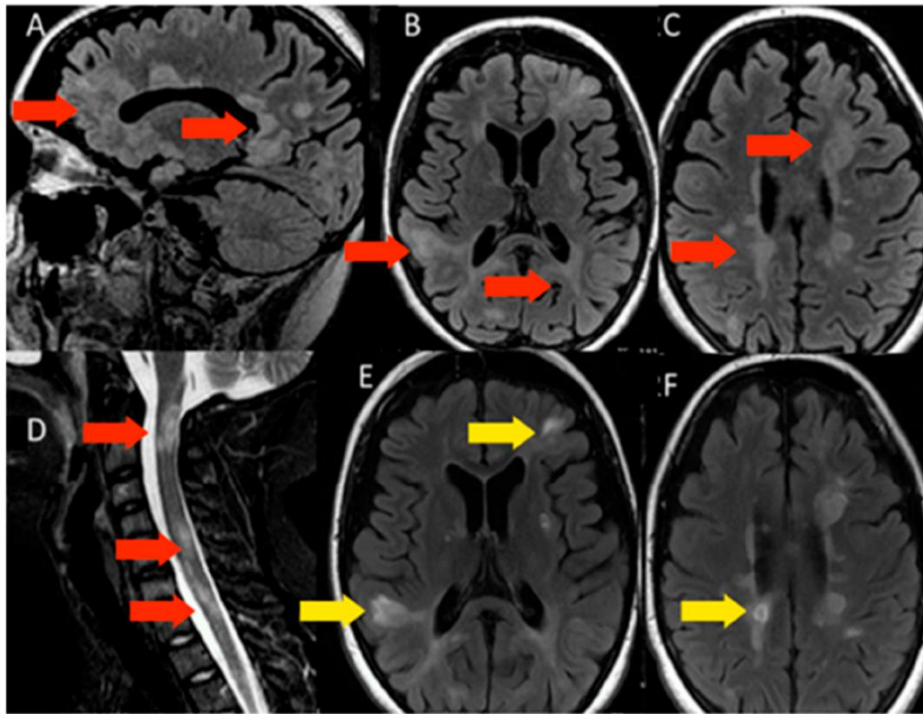
O autoantígeno MOG foi o mais recorrente em termo de correspondência com proteínas virais, relacionado a três proteínas do SARS-CoV-2. Enquanto os antígenos, PLP e AQP4, mostraram identidade linear relevante, mas com TM-score $< 0,5$, sugerindo possível mimetismo molecular, ainda que com menor estabilidade estrutural.

Figura 5: Imagem de ressonância magnética do paciente 1.



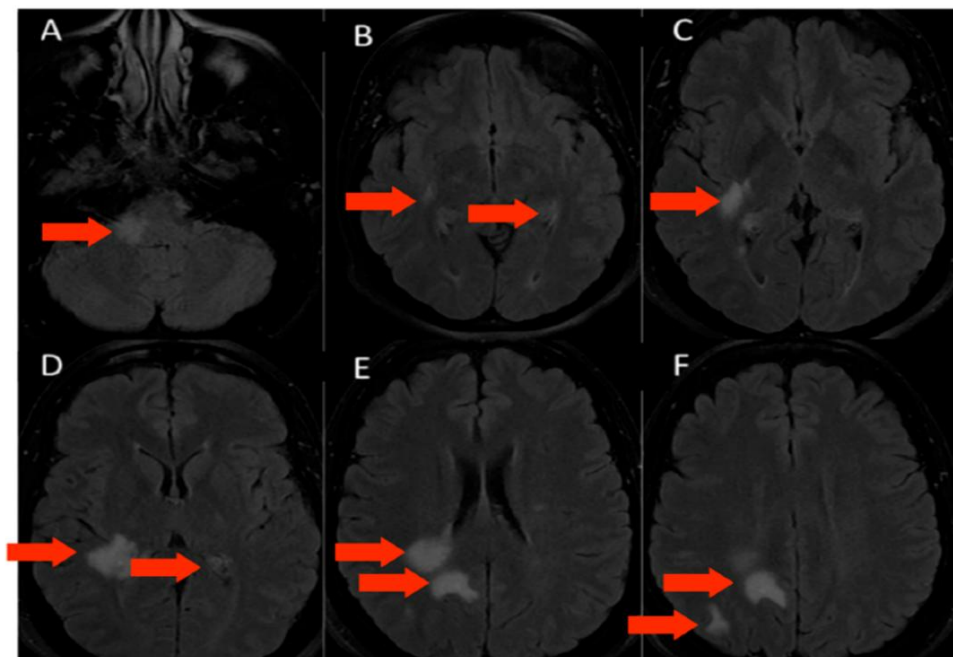
(A) Sequência FLAIR axial revela lesão hiperintensa próxima do corno posterior do ventrículo lateral direito (setas vermelhas). (B, C) Sequências FLAIR axial e sagital T2 demonstram lesão hiperintensa na ponte (setas vermelhas). (D – F) Sequências axial e sagital T1 com contraste demonstrando impregnação das lesões (setas amarelas). Adaptada de Gutman *et al.* (2023).

Figura 6: Imagem de ressonância magnética do paciente 2.



(A – D) Sequências FLAIR sagital e axial e T2 sagital, mostrando múltiplas lesões (setas vermelhas) com hipersinal, distribuídas nas regiões periventriculares e subcorticais e na medula espinhal. Algumas dessas lesões estão impregnadas com contraste (setas amarelas) (E , F). Adaptada de Gutman *et al.* (2023).

Figura 7: Imagem de ressonância magnética do paciente 3.



(A – F) Sequência FLAIR no plano axial mostrando múltiplas lesões no pedúnculo cerebelar inferior e nas regiões subcortical e periventricular, predominantemente no hemisfério direito (setas vermelhas). Adaptada de Gutman *et al.* (2023).

Tabela 1: Análise Linear e Tridimensional por Bioinformática entre antígenos do SARS-CoV-2 e autoantígenos humanos identificando o mimetismo molecular.

Antígenos SARS-CoV-2	Autoantígenos	Região do Antígeno SARS-CoV-2 com Mais Identidade	Região do Autoantígeno com Mais Identidade	% Identidade
S	MOG	249–278	83–102	83,33
ORF7a	MOG	25–32	95–102	75
Nsp1	MOG	103–114	210–221	71,43
Nsp13	PLP	88–94	99–105	71,43
Nsp1	PLP	34–62	196–211	100
Nsp3	AQP4	63–77	51–65	100

Adaptada de Gutman *et al.* (2023).

4 DISCUSSÃO

As infecções virais têm sido amplamente investigadas como potenciais gatilhos para doenças autoimunes e desmielinizantes do SNC. Diversas evidências apontam que esses agentes infecciosos podem desencadear processos neuroinflamatórios e autoimunes por meio de mecanismos como o mimetismo molecular (WAUBANT *et al.*, 2016). Esse fenômeno ocorre quando proteínas virais compartilham similaridades estruturais com proteínas humanas, levando o sistema imunológico a atacar componentes próprios, como a mielina (FRANÇA *et al.*, 2023).

Entre os vírus de relevância neuropatogênica, destaca-se o Zika vírus (ZIKV), cuja infecção tem demonstrado capacidade de atingir o sistema nervoso central adulto. Os resultados de FIGUEIREDO *et al.* (2019) demonstram que o ZIKV é capaz de infectar e se replicar no tecido cerebral adulto, tanto em modelos animais quanto em amostras humanas *ex vivo*, desafiando a visão tradicional de que seus efeitos neurológicos estariam restritos ao cérebro em desenvolvimento (FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Em fatias cerebrais humanas adultas, observou-se alta eficiência de replicação, especialmente no lobo temporal, com elevação significativa dos títulos virais nas primeiras 72 horas após a infecção. Esses achados corroboram o expressivo tropismo neural do ZIKV e a notável permissividade do tecido cerebral maduro à infecção, indicando que neurônios maduros permanecem vulneráveis à replicação viral.

De modo complementar, estudos em modelos murinos confirmaram a infecção de múltiplas regiões cerebrais, como córtex, hipocampo e estriado, levando à apoptose de células infectadas e não infectadas, bem como à disfunção cognitiva e motora (BIDO-MEDINA *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2017). A presença viral em áreas críticas relacionadas à memória e cognição reforça o potencial do ZIKV em comprometer funções cerebrais superiores. Além disso, a intensa infiltração viral e o consequente dano sináptico no SNC adulto (ZHOU *et al.*, 2017) sugerem que as complicações neurológicas não se restringem à infecção congênita. Estudos adicionais em modelos murinos indicaram ainda que a infecção de neurônios maduros pode induzir fenótipo microglial associado à doença e alterações do tipo taupatia, ligadas a uma resposta tardia de interferon beta (MANET *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a necessidade de investigações adicionais sobre possíveis consequências neurodegenerativas em longo prazo e sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na neuropatogênese induzida por ZIKV. Por fim, a integração de resultados *ex vivo* e *in vivo* evidencia a relevância do uso de tecido cerebral humano como modelo experimental para o estudo dessas infecções

(FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Além do impacto direto da replicação viral em tecido nervoso, o ZIKV também pode atuar como potencial indutor de respostas autoimunes via mimetismo molecular. A proteína NS5 do ZIKV, altamente conservada entre Flavivírus, está envolvida na modulação da resposta imune do hospedeiro e compartilha semelhanças estruturais e de sequência com a proteína PLP (Proteolipina), um dos principais autoantígenos putativos à EM (FRANÇA *et al.*, 2023). Essa homologia pode induzir respostas autoimunes contra a mielina, contribuindo para o desenvolvimento de fenótipos desmielinizantes semelhantes aos observados em EM, NMOSD e MOGAD (RIEDHAMMER; WEISSERT, 2015; MANCERA-PAEZ *et al.*, 2018). Em síntese, tais evidências reforçam o papel do mimetismo molecular na patogênese das DAI (FRANÇA *et al.*, 2023) e apontam para o potencial uso de regiões homólogas como biomarcadores diagnósticos e terapêuticos (ZHANG, F. *et al.*, 2023).

A relação entre infecções virais e doenças autoimunes do SNC tem sido ainda mais evidenciada após a pandemia de COVID-19. O SARS-CoV-2 tem sido apontado como possível gatilho imunológico em indivíduos geneticamente predispostos, induzindo doenças desmielinizantes e encefalites autoimunes por meio do mimetismo molecular (HABIBI *et al.*, 2023). Estudos recentes demonstram sobreposição linear e tridimensional entre autoantígenos neuronais e proteínas do SARS-CoV-2, incluindo a proteína Spike, o que pode explicar o aumento de casos autoimunes associados tanto à infecção quanto à vacinação. Apesar de raros, tais eventos justificam a necessidade de monitoramento clínico e imunológico em indivíduos com histórico familiar de autoimunidade. A influência de alelos específicos do HLA na suscetibilidade ao desencadeamento dessas respostas também tem sido discutida (HABIBI *et al.*, 2023). Assim, o mimetismo molecular entre proteínas virais e antígenos neuronais emerge como um elo patogênico plausível entre a COVID-19 e manifestações neurológicas autoimunes, demandando estudos adicionais para validação e aprofundamento desses mecanismos (HABIBI *et al.*, 2023).

Os estudos analisados sugerem que infecções virais, como as causadas pelo ZIKV e pelo SARS-CoV-2, podem desencadear efeitos neurológicos significativos através de mecanismos inflamatórios e autoimunes (DU; LI; HAN, 2023; SAEED *et al.*, 2025). No caso do ZIKV, a infecção cerebral em adultos resulta em inflamação e disfunção sináptica, acarretando prejuízos cognitivos e motores. Ademais, o mimetismo molecular entre proteínas virais, como NS5 do ZIKV e antígenos do SARS-CoV-2 e autoantígenos do SNC, como PLP, MOG e AQP4, pode desencadear respostas autoimunes associadas ao desenvolvimento de DAI, incluindo Esclerose Múltipla (EM), a Doença Associada ao

Anticorpo MOG (MOGAD) e o Distúrbio do Espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD), em indivíduos geneticamente predispostos (FRANÇA *et al.*, 2023; GUTMAN *et al.*, 2023).

As doenças inflamatórias e autoimunes do SNC representam um grupo heterogêneo de condições que, embora compartilhem aspectos imunopatológicos, apresentam diferenças clínicas e diagnósticas significativas. Entre essas, destacam-se a EM, NMOSD e MOGAD, que vêm ganhando crescente atenção devido à sua complexidade e implicações clínicas em indivíduos geneticamente predispostos (SILVA, E. V. DA *et al.*, 2023). O avanço no entendimento dos mecanismos imunológicos subjacentes, aliado ao desenvolvimento de biomarcadores específicos, tem permitido uma diferenciação mais precisa entre essas doenças, o que é essencial para a adoção de tratamentos direcionados e eficazes (ZHANG, F. *et al.*, 2023). Esses progressos refletem a emergência da medicina de precisão como ferramenta crucial na abordagem diagnóstica e terapêutica dessas condições, promovendo intervenções individualizadas que visam melhor prognóstico e qualidade de vida aos pacientes (ALVES-LEON *et al.*, 2021).

Nesse contexto, os biomarcadores Anti-AQP4 e Anti-MOG assumem importância diagnóstica e prognóstica essencial, permitindo a identificação precoce de processos autoimunes mediados por infecções e a diferenciação de subtipos de DAI, o que é crucial para a escolha de abordagens terapêuticas mais eficazes (ZHANG, F. *et al.*, 2023).

O NMOSD e MOGAD apresentam herança multifatorial, incluindo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, como infecções virais, que podem atuar como gatilhos para respostas autoimunes (ALVES-LEON *et al.*, 2019). Ambas representam distúrbios autoimunes do SNC mediados por autoanticorpos específicos. A descoberta dos anticorpos AQP4-IgG e MOG-IgG permitiu diferenciá-los da EM, com a qual anteriormente eram frequentemente confundidos devido à sobreposição clínica e radiológica. Estudos subsequentes demonstraram que essas condições possuem fisiopatologias distintas, perfis imunológicos específicos e características clínicas e epidemiológicas próprias, o que levou à formulação de critérios diagnósticos separados, incluindo a definição formal da MOGAD em 2023 (CACCIAGUERRA; FLANAGAN, 2024).

Os achados desta revisão destacam a relevância de investigar as interações entre vírus, sistema imune e SNC, considerando o mimetismo molecular e a resposta neuroinflamatória como elos fundamentais na origem de complicações neurológicas e autoimunes associadas a infecções virais emergentes como Zika e COVID-19. O monitoramento de biomarcadores específicos, aliado ao aprofundamento das pesquisas em

neuroimunologia viral, é indispensável para o avanço do diagnóstico e tratamento dessas condições, contribuindo para uma abordagem clínica mais precisa e baseada em evidências (DU; LI; HAN, 2023; TYAGI *et al.*, 2023).

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão bibliográfica abrangente, a relação entre infecções virais e o desenvolvimento de doenças desmielinizantes do SNC, com foco nos biomarcadores específicos, como os autoanticorpos anti-MOG e anti-AQP4.

Infecções virais como ZikV e SARS-CoV-2 podem causar complicações neurológicas por meio de mecanismos inflamatórios e autoimunes.

O mimetismo molecular entre proteínas virais e autoantígenos do SNC, como PLP, MOG e AQP4, pode levar a doenças desmielinizantes autoimunes como EM, NMOSD e MOGAD em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Os biomarcadores anti-AQP4 e anti-MOG são essenciais para o diagnóstico precoce e o manejo clínico. Conclui-se que compreender a interação entre vírus, sistema imune e SNC é fundamental para aprimorar o diagnóstico, tratamento e prevenção de distúrbios neurológicos pós-infecção.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES-LEON *et al.* Zika virus found in brain tissue of a multiple sclerosis patient undergoing an acute disseminated encephalomyelitis-like episode. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, mar. 2019. v. 25, n. 3, p. 427–430.

ALVES-LEON, Soniza Vieira *et al.* Exome-Wide Search for Genes Associated With Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Diseases Following CHIKV Infection: The Tip of the Iceberg. **Frontiers in Genetics**, 2021. v. 12, p. 639364.

BERNARDO, A.; VISENTIN, S. Demyelinating Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, 27 fev. 2023. v. 24, n. 5, p. 4596.

BIDO-MEDINA, R. *et al.* Impact of Zika Virus on adult human brain structure and functional organization. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, jun. 2018. v. 5, n. 6, p. 752–762.

BJORNEVIK, K. *et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. **Science**, 21 jan. 2022. v. 375, n. 6578, p. 296–301.

CACCIAGUERRA, L.; FLANAGAN, E. P. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two CNS Autoimmune Inflammatory Disorders. **Neurologic clinics**, fev. 2024. v. 42, n. 1, p. 77–114.

CARVAL, L. V. Da S.; BO, G. L. H.; DIAS, J. De S. MIELITE TRANSVERSA ASSOCIADA À COINFEÇÃO PELO SARS-COV-2 E CHIKUNGUNYA: UM RELATO DE CASO. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, jan. 2021. v. 25, p. 101107.

DU, C.; LI, G.; HAN, G. Biosafety and mental health: Virus induced cognitive decline. **Biosafety and Health**, 13 abr. 2023. v. 5, n. 3, p. 159–167.

FIGUEIREDO, C. P. *et al.* Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice. **Nature Communications**, 5 set. 2019. v. 10, n. 1, p. 3890.

FRANÇA, L. C. *et al.* Molecular mimicry between Zika virus and central nervous system inflammatory demyelinating disorders: the role of NS5 Zika virus epitope and PLP autoantigens. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, abr. 2023. v. 81, n. 4, p. 357–368.

GUTMAN, E. G. *et al.* Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Proteins and Human Self-Antigens Related with Autoimmune Central Nervous System (CNS) Disorders. **Microorganisms**, 1 dez. 2023. v. 11, n. 12, p. 2902.

HABIBI, Mohammad Amin *et al.* Immunopathogenesis of viral infections in neurological autoimmune disease. **Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, mar. 2019. v. 25, n. 3, p. 427–430.

JARIUS, S. *et al.* MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. **Journal of Neuroinflammation**, 3 maio. 2018. v. 15, n. 1, p. 134.

MANCERA-PÁEZ, O. *et al.* Concurrent Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and encephalitis post-Zika: A case report and review of the pathogenic role of multiple arboviral immunity. **Journal of the Neurological Sciences**, 15 dez. 2018. v. 395, p. 47–53.

MANET, C. *et al.* Zika virus infection of mature neurons from immunocompetent mice generates a disease-associated microglia and a tauopathy-like phenotype in link with a delayed interferon beta response. **Journal of Neuroinflammation**, 20 dez. 2022. v. 19, p. 307.

MARIOTTO, S. *et al.* Is there a correlation between MOG-associated disorder and SARS-CoV-2 infection? **European Journal of Neurology**, jun. 2022. v. 29, n. 6, p. 1855–1858.

OFFORD, C. Research on immune system's "police" garners Nobel. **Science (New York, N.Y.)**, 9 out. 2025. v. 390, n. 6769, p. 112–113.

RIEDHAMMER, C.; WEISSERT, R. Antigen presentation, autoantigens, and immune regulation in multiple sclerosis and other autoimmune diseases. **Frontiers in Immunology**, 17 jun. 2015. v. 6, art. 322, p. 1-20

SAEED, H. *et al.* Neurological Manifestations of Zika Virus Infection: An Updated Review of the Existing Literature. **Cureus**, 21 mar. 2025. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/310506-neurological-manifestations-of-zika-virus-infection-an-updated-review-of-the-existing-literature>>. Acesso em: 31 out. 2025.

SAKAGUCHI, S. *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. **The Journal of Immunology**, aug. 1995. v. 155, n. 3, p. 1151-1164.

SILVA, E. V. DA *et al.* Shared Molecular Signatures Across Zika Virus Infection and Multiple Sclerosis Highlight AP-1 Transcription Factor as a Potential Player in Post-ZIKV MS-Like Phenotypes. **Molecular Neurobiology**, ago. 2023. v. 60, n. 8, p. 4184–4205.

SILVA, I. R. F. DA *et al.* Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults. **JAMA Neurology**, out. 2017. v. 74, n. 10, p. 1190–1198.

TYAGI, K. *et al.* Neurological manifestations of SARS-CoV-2: complexity, mechanism and associated disorders. **European Journal of Medical Research**, 30 ago. 2023. v. 28, p. 307.

WAUBANT, E. *et al.* Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. **Neurology**, 30 ago. 2016. v. 87, n. 9 Suppl 2, p. S20-27.

WINGERCHUK, D. M. *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neurology**, 14 jul. 2015. v. 85, n. 2, p. 177–189.

ZAMVIL, S. S.; SLAVIN, A. J. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? **Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation**, fev. 2015. v. 2, n. 1, p. e62.

ZHANG, F. *et al.* Biomarkers in autoimmune diseases of the central nervous system. **Front. Immunol.**, 2023. v. 14, p. 1111719.

ZHOU, T. *et al.* High Content Screening in hESC-Neural Progenitors Identifies Drug Candidates that Inhibit Zika Virus Infection in Fetal-like Organoids and Adult Brain. **Cell stem cell**, 3 ago. 2017. v. 21, n. 2, p. 274- 283.e5.