

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 04

DOI

10.59290/0615421200

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DECORRENTES DO VÍRUS DA DENGUE

ANNAYÊ DE OLIVEIRA MARQUES¹
JOÃO VITOR NEUBERGER¹
LAURA CADORE¹
LUIZA TRINTINAGLIA ARAUJO¹
OTÁVIO STROSCHOEN MARQUES¹
RAFAELA SCHERER DE SOUZA¹
SOFIA STIVAL KIPPER¹
TIANO IRIGARAY GONZALEZ¹

¹Discente de Medicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).

Palavras-chave: Neurodengue; Manifestações Neurológicas; Abordagem Clínica.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose de alta prevalência nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, com impactos crescentes sobre os sistemas de saúde pública.

Apesar de ser classicamente reconhecida por seu quadro febril agudo, associado a sintomas como cefaléia, mialgia, artralgia e, em formas graves, extravasamento plasmático, hemorragias e choque, uma dimensão clínica cada vez mais evidente da infecção é o seu potencial neurotrópico.

Nas últimas décadas, tem se acumulado evidência de que o vírus da dengue pode desencadear uma ampla gama de manifestações neurológicas, tanto centrais quanto periféricas.

Essas manifestações incluem desde quadros relativamente leves, como alterações sensoriais transitórias, até síndromes neurológicas graves, como encefalopatia posterior reversível (PRES), encefalites, encefalomielite, trombose venosa cerebral, desmielinização perivenosa e neuropatias periféricas.

A diversidade e a complexidade dessas apresentações impõem desafios clínicos significativos, especialmente em regiões endêmicas, onde outras etiologias neurológicas infecciosas coexistem.

A fisiopatologia por trás dessas complicações envolve múltiplos mecanismos: lesão endotelial induzida por citocinas inflamatórias, disfunções metabólicas secundárias à doença sistêmica, resposta imunológica exacerbada e possível invasão viral direta do sistema nervoso.

O reconhecimento precoce dessas condições é fundamental, pois muitas delas são potencialmente reversíveis com suporte clínico adequado, enquanto o atraso no diagnóstico pode levar a sequelas neurológicas permanentes.

Neste contexto, o presente capítulo tem como objetivo apresentar uma visão abrangente e atualizada das alterações neurológicas associadas ao vírus da dengue, explorando desde os mecanismos fisiopatológicos até a abordagem diagnóstica e terapêutica, com foco especial nas principais síndromes descritas na literatura médica recente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no período de maio a junho de 2025, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura científica acerca das alterações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue.

A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e MEDLINE, UpToDate, utilizando descritores relacionados a “dengue”, “*neurological manifestations*”, “*encephalopathy*”, “*encephalitis*”, “*cerebral venous thrombosis*”, “*demyelination*”, “*peripheral nervous system*”, “*reversible posterior encephalopathy syndrome*” e seus correspondentes em português, inglês e espanhol.

Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2010 e 2025, escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente as manifestações neurológicas associadas à infecção por dengue, incluindo estudos do tipo revisão narrativa, revisão sistemática, meta-análise, estudos clínicos e relatos de caso.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos publicados apenas em forma de resumo ou resenha, e trabalhos que não abordavam diretamente a temática proposta ou que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos incluídos foram submetidos à leitura mi-

nuciosa e análise interpretativa, com foco na extração de dados relevantes para a construção do referencial teórico.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas que contemplam os seguintes eixos: fisiologia da dengue, fisiopatologias neurológicas associadas à infecção viral, com ênfase em sistema nervoso periférico, síndrome da encefalopatia posterior reversível, encefalites, encefalomielite, trombose venosa cerebral e desmielinização perivenosa cerebral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo visa explorar os aspectos fisiológicos da infecção pelo vírus da dengue e aprofundar-se nas manifestações neurológicas associadas, incluindo acometimentos do sistema nervoso periférico, encefalopatia posterior reversível (PRES), encefalites, encefalomielite aguda disseminada, trombose venosa cerebral e processos de desmielinização perivenosa.

A abordagem pretende integrar dados clínicos, fisiopatológicos e diagnósticos, destacando a importância da identificação precoce e do manejo adequado dessas condições.

Fisiologia da dengue

A dengue é uma arbovirose causada por um dos quatro sorotipos do vírus de RNA fita simples, do gênero *Flavivirus*, conhecidos como DENV 1- 4. O vírus é inoculado no indivíduo através do repasto sanguíneo realizado pelas fêmeas hematófagas da espécie *Aedes aegypti*.

A doença apresenta maior incidência em regiões tropicais e subtropicais globalmente, com predomínio nas áreas urbanas e é considerada endêmica em mais de 100 países localizados na África, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico ocidental (OMS, 2024).

A arbovirose pode desencadear um espectro clínico que varia desde apresentações de sintomatologia mínima até formas graves e potencialmente fatais. De acordo com a obra Bogliolo – Patologia, pouco se sabe sobre a patogênese da dengue clássica (FILHO *et al.*, 2021).

A infecção viral das células fagocíticas leva à ativação de outras células do sistema imune inato e adaptativo, como linfócitos T CD4+ e T CD8+, mastócitos e linfócitos B, que, ao reconhecerem os antígenos virais, passam a sintetizar uma série de mediadores inflamatórios.

A ampla liberação de citocinas e outros mediadores de inflamação, em decorrência da infecção, leva à ativação do sistema complemento, o qual atua sinergicamente com essas citocinas aumentando a permeabilidade vascular e o consumo de fatores de coagulação, contribuindo para o desenvolvimento das formas graves da dengue (FILHO *et al.*, 2021, p.1539).

Ainda que uma grande parcela dos indivíduos infectados pelos sorotipos DENV-1 a DENV-4 se apresente oligossintomática, alguns evoluem para uma forma crítica e desenvolvem critérios como extravasamento plasmático severo, hemorragia significativa ou disfunção orgânica, que caracterizam a forma grave da doença (OMS, 2024).

A infecção secundária pelo vírus da dengue pode estar associada a manifestações clínicas mais graves. O fenômeno conhecido como Aprimoramento Dependente de Anticorpos (ADE), contribui para o agravamento da doença, no qual os anticorpos heterotípicos formam complexos imunes com vírus circulante, facilitando a infecção das células fagócitas.

Como resultado, há mais células hospedeiras sendo infectadas, elevada taxa de replicação viral e intensificação da resposta inflamatória, o que está associado com as formas clínicas

mais graves da dengue, como o desenvolvimento de complicações neurológicas (PUCCI-ONI-SOHLER *et al.*, 2013).

Encerrado o período de incubação viral, as manifestações clínicas iniciam-se de forma súbita e evoluem em três fases. A fase inicial é caracterizada pela febre elevada, cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, vômitos e manifestações hemorrágicas leves, como petéquias e hematomas.

Essa fase costuma durar entre 3 a 7 dias, sendo que a maioria dos pacientes evolui para a recuperação. Todavia, durante o período de defervescência, transição entre a fase febril e a fase crítica, o paciente pode apresentar sinais de alarme, indicando risco de agravamento da doença (SIMMONS *et al.*, 2012).

Não há antivirais específicos clinicamente aprovados contra os sorotipos virais, portanto, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC, 2024) indicam, preferencialmente, terapia sintomática para controle de febre e dor, evitando a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) e de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como ibuprofeno, devido o seu potencial anticoagulante.

O antígeno não estrutural NS1Ag, importante para a replicação viral, também desencadeia um papel importante na resposta inflamatória estimulando a liberação de citocinas.

A ativação das células Natural Killers induz a ativação subsequente dos linfócitos T auxiliares (Th), as quais promovem liberação de citocinas conhecidas como interferon-gama, interleucina (IL)-12, IL-4 e fator de crescimento transformador-beta.

Essas citocinas contribuem para o comprometimento da barreira hematoencefálica, facilitando a invasão do vírus e de outros componentes inflamatórios no sistema nervoso central, resultando em alterações no tecido neural (TRIVEDI e CHAKRAVARTY, 2022).

Nas próximas seções, serão abordados os diferentes aspectos das complicações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue.

Sistema nervoso periférico

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma complicação neurológica rara da dengue, agrupado no subtipo de polineuropatia inflamatória aguda (PIA) desmielinizante, ou seja, definida por ocasionar a destruição da bainha de mielina e a consequente perda de reflexos tendinosos (RAYAMAJHI *et al.*, 2024).

Os sintomas clássicos envolvem acroparestesia inicial, fraqueza ascendente de rápida evolução, perda sensorial leve e paralisia flácida aguda (ARAUJO *et al.*, 2024).

Os mecanismos da patologia não são totalmente esclarecidos, mas compreende-se que a doença decorre de uma resposta imune exacerbada por conta de infecções, ocorrendo por mimetismo molecular e envolvendo citocinas pró-inflamatórias ativadas pela resposta imune ao vírus da dengue, ainda que poucos casos de SGB tenham sido associados à dengue (RAYAMAJHI *et al.*, 2024), os sorotipos DENV-2 e -3 são os mais frequentes em manifestações neurológicas. Isso é explicado pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, acometendo o tecido nervoso (ANDRADE *et al.*, 2020; ARAUJO *et al.*, 2024).

O quadro clínico de SGB por dengue é semelhante ao ocasionado por infecção, à exemplo da plaquetopenia concomitante com a perda parcial ou total da força muscular, que representa a fase aguda da doença. Já de forma subaguda ou crônica, ocorrências autoimunes são mais prevalentes (ARAUJO *et al.*, 2024).

A SGB apresenta-se usualmente com dissociação albumino-citológica no líquido, que representa o aumento da concentração de albumina mas com quantidades celulares normais,

correspondente ao processo inflamatório que danifica a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Esse achado constitui a exibição clássica da síndrome, independente da coexistência de infecção por DENV (ARAÚJO *et al.*, 2024).

O tratamento para a Síndrome de Guillain-Barré ligada à dengue é igual ao para a síndrome ocasionada por outros fatores. Medicamentos recentes e biomarcadores de fluídos têm sido avaliados para a terapêutica da doença.

No entanto, o principal interesse para o tratamento da SGB é o diagnóstico e tratamento precoces, visando a redução de degeneração axonal grave (ARAÚJO *et al.*, 2024).

Em relação ao prognóstico de SGB, grande parte dos pacientes acometidos pela síndrome apresentam início de recuperação após cerca de 28 dias, com tempo médio de 6 meses para recuperação total.

A mortalidade por SGB ocorre em 3 a 7% dos portadores da síndrome - por sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, embolia pulmonar ou parada cardíaca - tendo uma variação nas taxas quando comparamos países em desenvolvimento com países desenvolvidos, sobretudo pela diferença de acesso ao tratamento (ARAÚJO *et al.*, 2024).

Encefalopatia posterior reversível

A Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) é uma complicação neurológica rara, porém reconhecida na infecção pelo vírus da dengue (GARG *et al.*, 2017).

Caracteriza-se por edema vasogênico cerebral reversível, predominantemente nas regiões parieto-occipitais, uma condição aguda, mas com potencial de reversibilidade, que pode surgir mesmo em pacientes sem comorbidades prévias ou sem elevação marcante na pressão arterial (um dos critérios clássicos associados ao quadro) (KAUR *et al.*, 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, a PRES configura-se por um processo de edema vasogênico cerebral, resultante da perda da autorregulação da perfusão cerebral e da lesão endotelial (GARG *et al.*, 2017).

No contexto da dengue, essa desregulação ocorre por múltiplos mecanismos: a intensa ativação imunológica causada pelo vírus leva à liberação de citocinas inflamatórias em níveis elevados, como a IL-6 e TNF- α , que alteram a integridade do endotélio capilar cerebral (CAMPOS & SARDI, 2016), associado a isso, a dengue cursa frequentemente com distúrbios como hiponatremia, trombocitopenia, hemoconcentração e disfunção hepática, todos contribuintes potenciais para o desequilíbrio osmótico e inflamatório do sistema nervoso central (GARG *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2024).

Outro ponto relevante, é que, embora a PRES classicamente se associe a episódios de hipertensão arterial aguda, muitos dos casos descritos em pacientes com dengue ocorrem sem elevação significativa da pressão arterial, o que contraria concepções antigas e obriga o clínico a considerar a síndrome mesmo na ausência dessa fator de risco (KAUR *et al.*, 2022).

Estudos sugerem que, no caso da dengue, o dano endotelial sistêmico pode ser suficiente para desencadear a sequência patológica que leva ao edema cerebral.

Clinicamente, o quadro se instala de forma súbita e alarmante: os pacientes podem desenvolver confusão mental, convulsões generalizadas ou focais, distúrbios visuais (borramento ou até cegueira cortical transitória), cefaléia intensa e, por vezes, rebaixamento do nível de consciência (GARG *et al.*, 2017; TRIPATHI *et al.*, 2021).

É importante destacar que esses sintomas surgem, em geral, no pico da viremia ou nas fa-

ses mais avançadas da doença, quando as manifestações sistêmicas estão mais evidentes (ARAÚJO *et al.*, 2024).

Na abordagem diagnóstica da PRES associada à dengue, é fundamental uma abordagem clínica integrada à avaliação por imagem, sendo a ressonância magnética do encéfalo o exame padrão-ouro (GARG *et al.*, 2017; TRIPATHI *et al.*, 2021), ela evidencia as áreas de hipersinal nas sequências T2 e FLAIR, predominantemente nos lobos parietais e occipitais, simétricas, representando o edema vasogênico.

Essas alterações não costumam restringir à difusão, o que permite diferenciá-las de isquemias (TRIPATHI *et al.*, 2021), em alguns casos, é possível observar envolvimento do esplênio do corpo caloso, uma lesão em formato de “*boomerang*”, que também é reversível e compatível com o espectro das encefalopatias leves associadas a infecções (TRIPATHI *et al.*, 2021).

Do ponto de vista terapêutico, o manejo é prioritariamente suporte clínico rigoroso, isso inclui: controle sintomático das convulsões (geralmente com anticonvulsivantes como levetiracetam), correção de distúrbios hidroeletrólíticos, especialmente hiponatremia, hidratação adequada (sem sobrecarga volêmica), e quando necessário, suporte ventilatório (KAUR *et al.*, 2022).

O controle da pressão arterial, mesmo quando em níveis dentro da normalidade, deve ser individualizado, pois flutuações abruptas podem agravar o quadro neurológico, não há, até o momento, indicação de uso de antivirais específicos ou terapias imunossupressoras no contexto da PRES por dengue (TRIPATHI *et al.*, 2021).

Felizmente, na maioria dos casos relatados, o quadro é completamente reversível, em poucos dias a semanas (KAUR *et al.*, 2022), os sintomas neurológicos tendem a desaparecer e as

imagens cerebrais normalizam-se, desde que suporte adequado seja oferecido, no entanto, isso depende do reconhecimento precoce do quadro, um atraso na identificação da síndrome pode levar a sequelas neurológicas, sobretudo se houver episódios prolongados de crise convulsiva ou deterioração do nível de consciência (GARG *et al.*, 2017; TRIPATHI *et al.*, 2021).

Portanto, é essencial que clínicos, neurologistas, infectologistas e intensivistas estejam atentos a essa entidade clínica que, embora rara, é uma complicação real, potencialmente grave, mas tratável, seu diagnóstico exige atenção aos detalhes clínicos, conhecimento de achados radiológicos e sensibilidade para reconhecer que o vírus da dengue também pode ser neurotrópico (CAMPOS & SARDI, 2016).

Encefalites

A encefalite é uma inflamação do tecido cerebral, condição rara e potencialmente grave, com múltiplas etiologias. Entre as causas infecciosas, os vírus são os principais agentes, mas bactérias, fungos e parasitas também podem estar envolvidos (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

Além disso, existe a encefalite autoimune, na qual o sistema imunológico do paciente ataca equivocadamente o cérebro (MADI *et al.*, 2014).

No contexto das arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*, o vírus da dengue pode, em casos raros, atravessar a barreira hematoencefálica e causar encefalite (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

Essa complicação é mais frequentemente observada em áreas endêmicas, especialmente durante surtos epidêmicos, e pode afetar indivíduos de todas as idades, embora fatores como sorotipo viral, resposta imune do hospedeiro e comorbidades possam influenciar o risco.

A fisiopatologia envolve tanto a invasão direta do vírus no parênquima cerebral quanto a ativação exacerbada da resposta inflamatória local, que pode levar a edema, disfunção neuronal e sintomas neurológicos variados (MADI *et al.*, 2014).

Clinicamente, a encefalite por dengue manifesta-se com sintomas neurológicos como confusão mental, alterações no nível de consciência, convulsões, rigidez de nuca, fotofobia, alterações comportamentais, paresia ou paralisia, além dos sinais sistêmicos típicos da dengue (febre, astenia, mialgia) (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

O diagnóstico exige correlação clínica com exames laboratoriais, incluindo sorologia IgM, antígeno NS1, PCR para dengue em soro ou líquido, além da análise do líquido, que frequentemente mostra pleocitose e elevação de proteínas; além de exames de neuroimagem para auxiliar na avaliação das lesões cerebrais (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

A exclusão rigorosa de outras etiologias é fundamental, dada a sobreposição clínica e a gravidade das diferentes encefalites. O diagnóstico diferencial é amplo, incluindo outras arboviroses (Zika, Chikungunya), encefalites virais clássicas (HSV, enterovírus), infecções bacterianas e doenças autoimunes (MADI *et al.*, 2014).

Até o momento, não existe tratamento antiviral específico para a encefalite por dengue. A terapia é essencialmente de suporte, com controle das crises convulsivas, manejo do edema cerebral e suporte respiratório quando necessário.

O prognóstico é variável, indo desde recuperação completa até sequelas neurológicas permanentes e óbito, especialmente em casos com diagnóstico tardio ou complicações associadas (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

Conforme ilustrado na **Figura 4.1**, o diagnóstico e manejo da encefalite por dengue seguem um fluxo clínico que envolve avaliação dos sintomas, exames laboratoriais, exclusão de outras causas, tratamento de suporte e acompanhamento.

Encefalomielite aguda disseminada

A encefalomielite se trata de uma condição neurológica grave, a qual envolve a inflamação do cérebro (encefalite) e da medula espinhal (mielite), ela pode decorrer de uma série de fatores, como infecções virais, por exemplo.

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM), um subtipo da patologia, é rara, aguda, inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SOUZA *et al.*, 2012).

Trata-se de uma enfermidade de início agudo, sendo mais prevalente na população pediátrica e em jovens. A principal teoria patogênica para a ADEM é o mimetismo molecular.

Essa hipótese postula que uma resposta imune, apropriadamente montada contra antígenos de um patógeno invasor ou um componente de vacina, reage de forma cruzada e inadvertida com autoantígenos estruturalmente semelhantes dentro do SNC.

O sistema imunológico, em seu esforço para eliminar a ameaça estrangeira, identifica erroneamente componentes da mielina como hostis.

Os principais autoantígenos de mielina implicados nesse processo de "identidade equivocada" incluem a proteína básica da mielina (MBP), a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (MOG) e a proteína proteolipídica (PLP).

Essa resposta de células T ou anticorpos de reação cruzada desencadeia uma cascata inflamatória aguda e intensa no cérebro e na medula espinhal.

O processo é autolimitado; uma vez que o gatilho antigênico inicial é eliminado do corpo, o ataque imunológico equivocado cede, permitindo o potencial de recuperação.

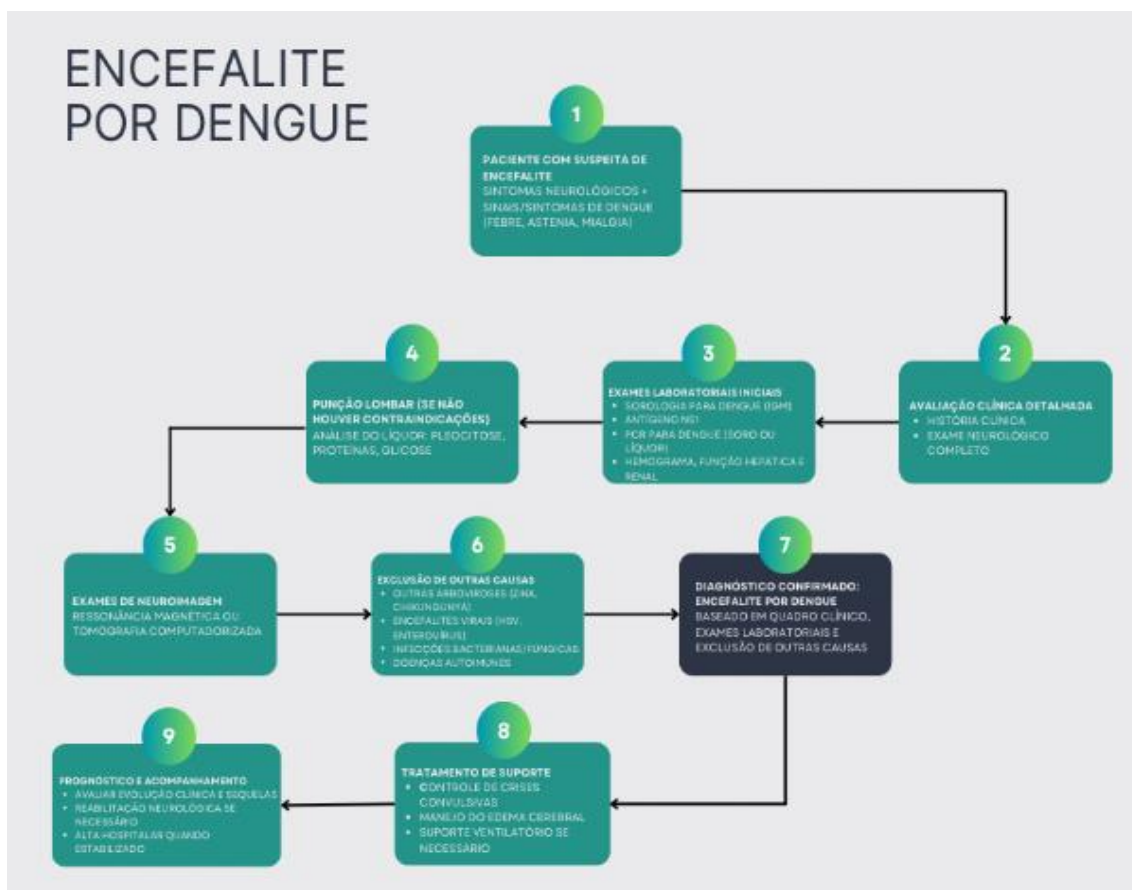
Tipicamente, a doença segue um curso clínico monofásico, iniciando-se com uma fase prodrômica, caracterizada por manifestações sistêmicas não específicas, como cefaléia, febre, êmese, mal-estar geral, mialgia e anorexia.

Posteriormente, o quadro pode avançar para o envolvimento neurológico, que pode incluir comprometimento do estado de consciência, episódios convulsivos (focais ou generalizados) e quadros psicóticos.

Podem aparecer também déficits neurológicos multifocais, como defeitos de campo visual, afasia, déficit motor e sensitivo, ataxia, paralisia de nervos cranianos e neurite óptica com edema de papila bilateral, podendo resultar em perda visual total (KOELMAN; MATEEN, 2015).

Nos últimos anos, tem-se observado uma associação preocupante entre a ADEM e a dengue, uma arbovirose de alta prevalência no país, e com ela surgem dúvidas sobre o manejo e diagnóstico diferencial da doença (DIALLO, 2020).

Figura 4.1 Fluxograma demonstrando o passo a passo para diagnóstico e manejo clínico da encefalite por dengue, incluindo os principais exames, exclusão de diagnósticos diferenciais e estratégias terapêuticas



Desmielinização perivenosa cerebral

Novos achados sugerem o neurotropismo do vírus da dengue tendo ação direta ou, tam-

bém, desencadeando ação autoimune (PUCCI-ONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013).

No entanto, na literatura, ainda são raros os casos autoimunes pós-dengue (pode haver casos durante o curso da virose) (PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL, 2014).

Quando a desmielinização perivenosa é identificada, a reação de causa, em sua maioria, é por dengue hemorrágica (principalmente DENV 2 e 3), caracterizando-se pela síndrome ADEM (causa déficit neurológico devido à desmielinização multifocal), doença mais incidente em crianças e pouco comum (YOUNG *et al.*, 2010; PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; DOMINGUES & KUSTER, 2014).

A respeito da fisiopatologia, acredita-se ser uma resposta autoimune transitória, monofásica, frequentemente de 3 a 4 dias após a fase febril, podendo variar de 1 a 3 semanas, de uma infecção viral com quadro inflamatório exacerbado, tempestade de citocinas, o qual permite o acesso de células de defesa (linfócitos T e B, macrófagos) através das vênulas ao sistema nervoso central (rompimento da barreira hematoencefálica) juntamente com o aumento da presença de micróglia depositando-se ao redor desses vasos no parênquima cerebral (YOUNG *et al.*, 2010; PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; DOMINGUES & KUSTER, 2014; DIALLO *et al.*, 2020).

Podem estar presentes anticorpos anti-MOG que atuam na desmielinização das bainhas de mielina de axônios de distribuição radial perivenosa no SNC (MESSIAS *et al.*, 2023).

Essa autoagressão se dá pelo mimetismo de alguns antígenos do vírus da dengue com constituintes da mielina (MESSIAS *et al.*, 2023).

O diagnóstico é predominantemente clínico, baseando-se em imagens de ressonância magnética e podendo ser feito o uso de contraste de Gadolínio (MESSIAS *et al.*, 2023).

Segundo *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* observa-se placas ou áreas de inflamação na substância branca, múltiplas lesões maiores que 1 a 2 cm, especialmente em regiões periventriculares, justacorticais, infratentoriais e medulares; pode haver presença de anticorpos anti-MOG sérico (além de, RNA do vírus da dengue, NS-1 ou anticorpos específicos do vírus da dengue no líquido cefalorraquidiano, LCR, pleiocitose); depressão do nível consciência, desmielinização perivenosa, encefalopatia, perda de visão, fraqueza, dormência, problemas de equilíbrio ou coordenação (YOUNG *et al.*, 2010; MESSIAS *et al.*, 2023).

Em relação a distinção desafiadora entre ADEM e EM aguda (primária), a apresentação clínica é crucial. Pacientes com desmielinização perivenosa parecem ser mais propensos a apresentar encefalopatia, nível de consciência deprimido, cefaléia e meningismo.

O critério clínico de encefalopatia é utilizado para distinguir ADEM de apresentações multifocais e fulminantes de EM. Um nível de consciência deprimido é considerado um critério clínico mais específico para ADEM patologicamente confirmada (YOUNG *et al.*, 2010; RAHMLOW; KANTARCI, 2013).

A patologia da desmielinização (perivenosa vs. confluenta) apresenta-se como um dos principais fatores distintivos para o diagnóstico diferencial.

A ocorrência de ambos os tipos de desmielinização em alguns indivíduos sugere uma sobreposição patogênica e a possibilidade de erro de classificação, mesmo com biópsia.

Curso da Doença

A maioria dos pacientes com desmielinização perivenosa exclusiva apresenta um curso monofásico, enquanto aqueles com ambos os ti-

pos de desmielinização (perivenosa e confluyente) apresentam recidivante, assemelhando-se à EM (YOUNG *et al.*, 2010; RAHMLOW; KANTARCI, 2013).

Além disso, os recursos laboratoriais assumem grande importância: pleocitose no LCR, lesões em ressonância magnética multifocais apresenta-se mais comum em desmielinização perivenosa. Ademais, a análise patológica é o padrão-ouro. A desmielinização perivenosa é a marca patológica da ADEM, enquanto a desmielinização confluyente é a marca da EM aguda.

A presença de ativação microglial cortical e agregação sem desmielinização cortical associada é observada em pacientes com desmielinização perivenosa, correlacionando-se com encefalopatia e nível de consciência deprimido (YOUNG *et al.*, 2010).

O tratamento inclui fluidos intravenosos e suporte, para aliviar sintomas e prevenir complicações e para a ADEM, imunoterapia, anti-inflamatório esteroidais (primeira linha), imunoglobulinas intravenosas ou troca de plasma, plasmaférese (segunda linha) (WANG, 2021).

Os pacientes com EM podem se beneficiar com terapia imunomoduladora ou imunossupressora precoce para prevenir atividade inflamatória contínua, o que parece não ter benefício de resultado para ADEM.

A evidência patológica de desmielinização perivenosa é superior aos critérios clínicos para o diagnóstico de ADEM, permitindo uma decisão de tratamento mais precisa baseada na etiologia subjacente (YOUNG *et al.*, 2010).

Trombose venosa cerebral

Embora as manifestações hemorrágicas sejam as complicações mais comuns da dengue, a infecção também pode desencadear eventos trombóticos, que exigem atenção e manejo adequados, dada sua gravidade e potencial risco à vida, como apontado por Hameed *et al.* (2019).

Dentre as diversas complicações neurológicas associadas à dengue, a trombose venosa cerebral (TVC) é considerada uma manifestação rara e extremamente grave, geralmente observada em casos mais severos da doença (VASANTHI *et al.*, 2015).

A TVC consiste em uma interrupção do fluxo venoso cerebral devido à formação de coágulos sanguíneos (trombos) nas veias ou seios venosos intracranianos (MANCHANDA *et al.*, 2024).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na TVC associada à dengue incluem: desidratação intensa causada pelo extravasamento plasmático, levando à hemoconcentração; disfunção endotelial induzida pela infecção viral, com consequente ativação da cascata de coagulação; desequilíbrio do sistema hemostático, favorecendo um estado pró-trombótico; além da ativação do sistema imune, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , que aumentam a expressão de moléculas pró-coagulantes no endotélio vascular (UPTODATE, 2025).

Em casos graves, pode haver também redução dos anticoagulantes naturais, como proteína C, proteína S e antitrombina III, contribuindo para o estado pró-trombótico (HAMEED *et al.*, 2019).

Clinicamente, os pacientes acometidos podem apresentar cefaléia intensa e persistente, crises convulsivas, déficits neurológicos focais e alterações do nível de consciência — sintomas que exigem rápida investigação (VASANTHI *et al.*, 2015).

O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica associada a testes laboratoriais, como PCR ou sorologia (IgM/IgG) para confirmação da dengue, além de exames de neuroimagem (MANCHANDA *et al.*, 2024).

A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) podem demonstrar sinais de trombose e possíveis lesões cerebrais associadas, como edema ou hemorragia.

Exames mais específicos, como a venografia por RM (MRV) ou por TC (CTV), são fundamentais para a visualização direta dos seios venosos cerebrais e localização precisa do trombo.

Ademais, após a confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado prontamente, com a correção da causa subjacente, quando identificada, controle das crises convulsivas e da hipertensão intracraniana, além da introdução da terapia antitrombótica.

A anticoagulação representa a principal abordagem terapêutica nas fases aguda e subaguda da TVC (UPTODATE, 2025). É fundamental a monitorização seriada da contagem plaquetária e a avaliação do risco de sangramento durante a terapia anticoagulante.

A reposição volêmica por via parenteral também é parte essencial do manejo, visando à estabilização hemodinâmica e à prevenção de complicações adicionais.

O prognóstico, quando há diagnóstico precoce e tratamento adequado, tende a ser favorável, com potencial para recuperação completa.

CONCLUSÃO

Diante desse estudo exploratório, a infecção pelo vírus da dengue, apesar de reconhecida pelo seu impacto hematológico e vascular, tem demonstrado crescente relevância no espectro das manifestações neurológicas.

Embora consideradas inicialmente incomuns, as complicações neurológicas associadas à dengue, vêm sendo cada vez mais incidentes, revelando quadro clínico grave.

As alterações neurológicas podem ocorrer de mecanismos diretos, como a neuro invasão

viral, ou indiretos, mediados por resposta imunológica exacerbada e disfunção endotelial.

Entre as síndromes mais frequentes relatadas, destacam-se a síndrome de Guillain-Barré, encefalopatia posterior, encefalite, encefalomielite aguda disseminada e trombose venosa cerebral, além disso, existem achados menos frequentes, como a desmielinização perivenosa cerebral.

No aspecto de patogenicidade da dengue em relação ao sistema nervoso foi possível induzir a capacidade do vírus em ter acesso a barreira hematoencefálica como também no sistema nervoso periférico com a Síndrome de Guillain-Barré envolve a exacerbação do sistema imune, após a evolução em dissociação albumino citológica (RAYAMAJHI *et al.*, 2024; ANDRADE *et al.*, 2020; ARAUJO *et al.*, 2024).

Na Encefalopatia posterior reversível (PRES) associa o aumento de citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α e distúrbios hematológicos que modificam a perfusão cerebral o que culmina no edema vasogênico cerebral com manifestações de cegueira cortical transitória (CAMPOS & SARDI, 2016).

A encefalite envolve a própria reação de inflamação provocada pela dengue no sistema nervoso central e provoca sintomas neurológicos como alterações de consciência e paresias e paralisias incomum na dengue (MADI *et al.*, 2014).

Em relação a inflamação e além do encéfalo a medula espinhal também pode ser afetada na dengue o que proporciona o quadro de encefalomielite aguda disseminada e Desmielinização perivenosa cerebral, sendo essa última associada a dengue hemorrágica e o acesso através de vênulas do sistema nervoso central e anticorpos desmielinizantes (YOUNG *et al.*, 2010; PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-AR-

TAL *et al.*, 2013; DOMINGUES & KUSTER, 2014; DIALLO *et al.*, 2020).

Em relação ao sistema vascular decorrentes de uma dengue hemorrágica somado a efeitos trombóticos e anticoagulantes associados a um cenário de aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de proteínas, S e antitrombina III, hemoconcentração o que permite a formação de trombos que levam ao quadro de Trombose venosa cerebral associada a dengue, no tratamento a principal complicação envolve a associação de antitrombóticos com ao próprio risco de sangramentos pela trombocitopenia na dengue (UPTODATE, 2025).

Todas as manifestações elucidadas, exigem alto grau de suspeição clínica, principalmente em áreas endêmicas, visto que o manejo precoce e adequado, influencia no prognóstico neurológico dos pacientes acometidos.

Desse modo, reconhecer a dengue como causa potencial de síndrome neurológica aguda,

reforça a necessidade de abordagens multidisciplinares e vigilância clínica ampliada em determinados contextos.

Desse modo, busca-se o controle primário, por meio da vacinação e controle do vetor, convergente às medidas profiláticas o Brasil proporcionou como primeiro país a implementar a vacina a TAK-003 (Qdenga) no sistema público de saúde a imunização integral de evolução conforme a faixa etária.

A vacina Qdenga é tetravalente de vírus vivo atenuado por mutagênese cujo vírus DENV-2 atenuado que fornece estrutura genética para os quatro vírus da vacina, por mutações no envelope. Assim, com o aumento da imunização na população brasileira, haverá declínio nos índices de morbidade e das complicações que afetam o sistema nervoso, resultando, consequentemente, em maior qualidade de vida (THOMAS *et al.*, 2025).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, F. C. *et al.* Manifestações neurológicas recorrentes na dengue. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020. doi:10.22533/at.ed.57820280111.
- ARAUJO, A. Q. C.; LIMA, M. A.; SILVA, M. T. T. Neurodengue, a narrative review of the literature. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 82, n. 7, 2024. doi:10.1055/s-0044-1787799.
- CAMPOS ARA, S.; SARDI, S. I. Neurotropic Dengue Virus Infections. In: REISS, C. S. (Ed.). *Neurotropic Viral Infections*. Springer, 2016. doi:10.1007/978-3-319-33133-1_10.
- CAROD-ARTAL, F. J.; WICHMANN, O.; FARRAR, J.; GASCÓN, J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurology*, v. 12, n. 9, p. 906–919, set. 2013.
- CAROD-ARTAL, F. J. Neurological manifestations of dengue viral infection. *Research Reports in Tropical Medicine*, v. 5, p. 95–104, 29 out. 2014.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Dengue clinical care. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/hcp/clinical-care/index.html>. Acesso em: 27 jun. 2025.
- DIALLO, A. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis after dengue. *IDCases*, v. 21, e00862, 2020. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00862.
- DOMINGUES, R. B.; KUSTER, G. W. Diagnosis and management neurologic manifestations associated with acute dengue virus infection. *Journal of Neuroinfectious Diseases*, v. 5, p. 138, 2014.
- FILHO, G. B. *Bogliolo – Patologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- GARG, R. K. *et al.* Dengue encephalopathy: very unusual neuroimaging findings. *Journal of NeuroVirology*, v. 23, p. 605–609, 2017. doi:10.1007/s13365-017-0547-7.
- HAMEED, S.; HASHMAT, O.; MEMON, M.; WASAY, M. Cerebral venous sinus thrombosis with positive dengue serology. *Pakistan Journal of Neurological Sciences*, v. 14, n. 4, 2019. -
- KAUR, M.; MAHAJAN, P.; GUPTA, M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in dengue: a rare manifestation. *International Journal of Research in Medical Sciences*, v. 10, p. 513–515, 2022. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20220341.
- KOELMAN, D. L.; MATEEN, F. J. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *Journal of Neurology*, v. 262, n. 9, p. 2013–2024, 2015. -
- MADI, D. *et al.* Dengue encephalitis – A rare manifestation of dengue fever. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 4, supl. 1, p. S70–S72, 2014.
- MANCHANDA, R. *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis as delayed complication of dengue infection: a case report and mini review. *Journal of Medical Evidence*, v. 5, n. 2, p. 145–147, abr.–jun. 2024. doi:10.4103/JME.JME_47_23.
- MESSIAS, K. *et al.* Clinical spectrum of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Brazil: a single-center experience. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 11, p. 980–988, 2023. -
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue and severe dengue. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 27 jun. 2025.
- PUCCIONI-SOHLER, M.; ROSADAS, C.; CABRAL-CASTRO, M. J. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 71, n. 9B, p. 667–671, 2013. doi:10.1590/0004-282x20130147.
- RAHMLow, M. R.; KANTARCI, O. Fulminant demyelinating diseases. *Neurohospitalist*, v. 3, n. 2, p. 81–91, abr. 2013.

RAYAMAJHI, A. *et al.* Unraveling the neurological intricacies: a rare case of Guillain-Barre syndrome in dengue fever. *Oxford Medical Case Reports*, v. 2024, n. 9, omae099. doi:10.1093/omcr/omae099.

SIMMONS, C. P. *et al.* Dengue. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 15, p. 1423–1432, 2012. doi:10.1056/NEJMr1110265.

SOARES, C.; PUCCIONI-SOHLER, M. Diagnosis criteria of dengue encephalitis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 72, n. 3, p. 263, 2014.

SOUZA, A. *et al.* Encefalomielite aguda disseminada com provável etiologia de Bartonella henselae. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 30, n. 2, p. 282–285, 2012. -

THOMAS, S. J. *et al.* Infecção pelo vírus da dengue: prevenção e tratamento. *UpToDate*, abr. 2025.

TRIPATHI, A. K.; PANDEY, A. K.; ARORA, A. Mild Encephalitis/Encephalopathy with Reversible Splenial Change in Dengue Fever: The Boomerang Sign. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 88, p. 95–96, 2021. doi:10.1007/s12098-020-03420-x.

TRIVEDI, S.; CHAKRAVARTY, A. Neurological complications of dengue fever. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 22, n. 8, p. 515–529, 2022. doi:10.1007/s11910-022-01213-7.

UPTODATE. Cerebral venous thrombosis: treatment and prognosis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-venous-thrombosis-treatment-and-prognosis>. Acesso em: 29 jun. 2025.

VASANTHI, N.; VAIRAMON, P. M.; GOWTHAM, T.; DAS, A. K. Unusual presentation of dengue fever—cerebral venous thrombosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 9, n. 6, p. OD09–OD10, jun. 2015. doi:10.7860/JCDR/2015/13132.6068.

WANG, C. X. Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. *Paediatric Drugs*, v. 23, n. 3, p. 213–221, maio 2021.

YOUNG, N. P. *et al.* Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*, v. 133, n. 2, p. 333–348, fev. 2010.