

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

FERNANDA LOURDES MESQUITA DA SILVA

**CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS DA DENGUE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

PASSO FUNDO, RS

2025

FERNANDA LOURDES MESQUITA DA SILVA

**CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS DA DENGUE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) *campus* Passo Fundo- RS, como requisito parcial para obtenção do título de Médica.

Orientador: Prof. Esp. Alex Roman

Coorientador: Prof^a. Dr^a Shana Ginar da Silva

PASSO FUNDO, RS

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Silva, Fernanda Lourdes Mesquita da
Consequências neurológicas da dengue: uma revisão
sistemática / Fernanda Lourdes Mesquita da Silva. --
2025.
66 f.

Orientador: Especialista Alex Roman
Co-orientadora: Doutora Shana Ginar da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2025.

1. Neurologia. 2. Dengue. I. Roman, Alex, orient. II.
Silva, Shana Ginar da, co-orient. III. Universidade
Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

FERNANDA LOURDES MESQUITA DA SILVA

**CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS DA DENGUE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) *campus* Passo Fundo- RS, como requisito parcial para obtenção do título de Médica.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em: 25/11/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Alex Roman – UFFS

Orientador

Prof. Dr. Tiago Fonseca Alves França

Avaliador

Prof. Esp. Rafael D' Agostini Annes

Avaliador

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda a minha família, que não mediu esforços para tornar este sonho realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, meu pai, meu amigo, meu companheiro de todas as horas que, por sua infinita Graça, me deu a oportunidade de viver este sonho e tem me dado força, coragem e sabedoria para seguir essa incrível jornada. A Ele sejam a Glória e o Louvor para sempre.

Agradeço também à minha família - minha mãe, minha avó e minhas irmãs que são meu porto seguro e a todos os meus tios e tias, primos e primas que fazem de tudo para apoiar os meus sonhos e fazê-los realidade. Sou grata a Deus por uma família tão maravilhosa que faz tudo valer a pena.

Não poderia deixar de agradecer também à família que Deus me deu na faculdade: minhas amigas Taynã e Anna Laura, que são uma manifestação viva do cuidado de Deus. A vida longe de casa se torna mais leve e divertida com vocês.

Gostaria de agradecer aos meus queridos professores: meu orientador, professor Alex Roman e minha coorientadora, professora Shana Ginar da Silva. Vocês representam todos os professores da minha vida que, mesmo sem saber, a transformaram completamente. Muito obrigada por cada ensinamento, cada palavra de força e, principalmente, pela confiança depositada em mim. Que a minha jornada profissional possa honrá-los como vocês merecem.

APRESENTAÇÃO

O estudo em questão trata-se de um Trabalho de Curso (TC) elaborado como requisito parcial para obtenção do título de Médica pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo/RS. O trabalho foi elaborado pela acadêmica Fernanda Lourdes Mesquita da Silva, orientada pelo Prof. Esp. Alex Roman e coorientada pela Prof^a. Dr^a Shana Ginar da Silva. Encontra-se em conformidade com o Regulamento de TC e com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS, composto então por projeto de pesquisa, relatório de pesquisa e artigo científico. O desenvolvimento do estudo se deu ao longo de três semestres do curso de Medicina da UFFS, de acordo com a seguinte distribuição: a primeira parte, que se refere a elaboração do projeto de pesquisa, foi realizada durante o Componente Curricular (CCr) de Trabalho de Curso I, no segundo semestre de 2024. A segunda parte, referente ao relatório de pesquisa, foi desenvolvida no primeiro semestre de 2025 durante o CCr de Trabalho de Curso II. Por fim, a terceira parte foi realizada durante o CCr de Trabalho de Curso III, no segundo semestre de 2025, e trata-se do artigo científico, que compreende a análise dos dados coletados, a redação e a discussão dos resultados encontrados.

RESUMO

A dengue é uma doença infecciosa transmitida por mosquitos artrópodes do gênero *Aedes*, endêmica em áreas tropicais e subtropicais. As manifestações clínicas possuem amplo espectro, variando de quadros simples que apresentam febre, mialgia, dor retro-orbitária e petéquias à quadros graves de complicações sistêmicas e até mesmo neurológicas. Este trabalho tem como objetivo identificar e sistematizar as manifestações neurológicas da dengue descritas na literatura. Trata-se de uma revisão sistemática realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science, conduzida de acordo com o PRISMA guideline. Os critérios de inclusão abordam estudos publicados em inglês, português e espanhol, sem delimitação de período, que descrevem as consequências neurológicas de pacientes infectados por dengue com diagnóstico laboratorial confirmado independente do sorotipo. Os descritores utilizados foram *neurological complications*, *dengue infection*, *encephalopathy* e *manifestations of dengue*. Os critérios de exclusão envolvem artigos que tratam sobre a dengue, mas não abordam as consequências neurológicas, estudos transversais, série e relato de caso, estudos realizados em animais, casos de coinfeção e estudos que avaliem casos post-mortem. De acordo com a literatura, as manifestações neurológicas estão presentes em cerca de 0,5 a 21% dos pacientes infectados pelo vírus da dengue. Esta revisão incluiu 65 artigos com uma amostra de 804.098 pacientes que tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue e, destes, 9.059 apresentaram consequências neurológicas (1,13%). Os sorotipos DENV-2 e DENV-3 foram identificados na maioria dos casos investigados. Mecanismos como invasão viral direta, reações autoimunes, distúrbios metabólicos e hemorrágicos podem estar envolvidos na neuropatogênese da dengue. Esta revisão sistemática é a primeira a reunir de forma abrangente as evidências sobre as consequências neurológicas da dengue, revelando um volume considerável de casos e ampla variedade de manifestações. Os achados reforçam a importância do reconhecimento precoce dessas complicações e da necessidade de novos estudos sobre a neuropatogênese da doença.

Palavras-chave: dengue; manifestações neurológicas; doenças do sistema nervoso.

ABSTRACT

Dengue is an infectious disease transmitted by arthropod mosquitoes of the genus *Aedes*, endemic in tropical and subtropical regions. The clinical manifestations have a wide spectrum, ranging from mild cases presenting with fever, myalgia, retro-orbital pain, and petechiae to severe cases with systemic and even neurological complications. This study aims to identify and systematize the neurological manifestations of dengue described in the literature. It is a systematic review conducted in the MEDLINE/PubMed, Scopus, and Web of Science databases, following the PRISMA guideline.

The inclusion criteria comprised studies published in English, Portuguese, and Spanish, with no time restriction, describing the neurological consequences in patients with laboratory-confirmed dengue infection, regardless of serotype. The descriptors used were “*neurological complications*,” “*dengue infection*,” “*encephalopathy*,” and “*manifestations of dengue*.” Exclusion criteria included articles addressing dengue without mentioning neurological consequences, cross-sectional studies, case series and case reports, studies conducted in animals, cases of coinfection, and studies evaluating post-mortem cases.

According to the literature, neurological manifestations are present in approximately 0.5% to 21% of patients infected with the dengue virus. This review included 65 articles comprising a sample of 804,098 laboratory-confirmed dengue cases, of which 9,059 presented neurological consequences (1.13%). DENV-2 and DENV-3 serotypes were identified in most investigated cases. Mechanisms such as direct viral invasion, autoimmune reactions, and metabolic and hemorrhagic disturbances may be involved in dengue neuropathogenesis. This systematic review is the first to comprehensively gather evidence on the neurological consequences of dengue, revealing a considerable number of cases and a wide variety of manifestations. The findings reinforce the importance of early recognition of these complications and the need for further studies on the disease’s neuropathogenesis.

Keywords: dengue; neurological manifestations; nervous system diseases.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 DESENVOLVIMENTO | 14 |
| 2.1 PROJETO DE PESQUISA | 14 |
| 2.1.1 Tema | 14 |
| 2.1.2 Problemas | 14 |
| 2.1.3 Hipóteses | 14 |
| 2.1.4 Objetivos | 14 |
| 2.1.4.1 Objetivo geral | 14 |
| 2.1.4.2 Objetivos específicos | 15 |
| 2.1.5 Justificativa | 15 |
| 2.1.6 Referencial Teórico | 15 |
| 2.1.6.1 Características gerais da infecção por dengue | 15 |
| 2.1.6.2 Situação epidemiológica | 18 |
| 2.1.6.3 Características das complicações neurológicas | 19 |
| 2.1.6.4 Resposta imune do hospedeiro | 21 |
| 2.1.7 Metodologia | 21 |
| 2.1.7.1 Tipo de estudo | 21 |
| 2.1.7.2 Local e período de realização | 21 |
| 2.1.7.3 População e amostra | 22 |
| 2.1.7.4 Critérios de inclusão e exclusão | 22 |
| 2.1.7.6 Estratégia de pesquisa | 23 |
| 2.1.7.7 Avaliação da elegibilidade dos estudos | 23 |
| 2.1.7.8 Variáveis e procedimentos de seleção dos dados | 23 |
| 2.1.7.9 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis | 24 |
| 2.1.7.10 Resultados esperados | 24 |
| 2.1.8 Recursos | 25 |
| 2.1.9 Cronograma | 25 |
| 2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA | 30 |
| 2.2.1 Apresentação | 30 |
| 2.2.2 Desenvolvimento | 30 |
| Artigo Científico | 33 |
| Resumo | 34 |
| Abstract | 34 |

| | |
|--|-----------|
| Introdução | 35 |
| Metodologia | 36 |
| Critérios de inclusão e exclusão | 37 |
| Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica | 37 |
| Resultados..... | 38 |
| Características dos estudos incluídos..... | 39 |
| Discussão | 56 |
| Conclusão..... | 58 |
| Considerações finais..... | 59 |
| REFERÊNCIAS..... | 60 |

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose transmitida pela picada das fêmeas do mosquito do gênero *Aedes* infectadas por um dos sorotipos dos vírus dengue (DENV 1, 2, 3 e 4). O vírus dissemina-se por via hematogênica e replica-se no organismo do indivíduo afetado causando diversas manifestações clínicas características (Salomão, 2023). O vírus da dengue pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus* que apresenta vírus pequenos constituídos por RNA de fita única e é o responsável pela maior letalidade entre os componentes do gênero *Flavivirus* (Martins *et al.*, 2016).

As arboviroses como a dengue, a Zika, e a Chikungunya configuram uma ameaça à saúde pública devido ao perfil epidemiológico caracterizado por altas incidência e prevalência. No Brasil, a incidência dos casos de dengue apresentou um aumento de 344,5% casos no ano de 2024 em comparação com o ano de 2023 (Brasil, 2024). A dengue é também uma doença endêmica em regiões tropicais e subtropicais, principalmente em áreas urbanas. Logo, a globalização e o aquecimento global contribuem significativamente para com os surtos da doença em áreas endêmicas e para com a importação da dengue para áreas não endêmicas, configurando, desse modo, uma ameaça à segurança sanitária global (Gwee, Chua, Pang, 2021).

As manifestações clínicas da dengue apresentam um espectro amplo e podem ser classificadas em três grupos: dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue severa. Os pacientes acometidos pela dengue severa apresentam mais comumente as seguintes manifestações: vazamento severo de plasma, hemorragia severa e comprometimento severo de órgãos como fígado, Sistema Nervoso Central (SNC) e coração (WHO, 2009). Caso haja envolvimento do SNC, os indivíduos infectados podem apresentar complicações neurológicas como encefalopatia, encefalite, miosite, depressão do sensorio, mielite, Síndrome de Guillain-Barré e entre outras (Verma, Sahu, Holla, 2014).

As consequências neurológicas na dengue ocorrem em cerca de 0,5 a 21% dos pacientes internados em hospitais, mais frequentemente durante epidemias e surtos (Carod-Artal *et al.*, 2013). No entanto, poucos estudos sintetizam sistematicamente as manifestações neurológicas apresentadas por pacientes infectados pela dengue. Dessa forma, destaca-se a importância da elaboração de uma revisão sistemática que

reúna os conhecimentos sobre o tema, destacando a categorização das informações relacionadas aos danos neurológicos apresentados na infecção por dengue. Ademais, a sistematização dos dados é relevante pois auxilia os profissionais de saúde e demais pesquisadores a encontrar informações seguras diante do grande volume de informações disponíveis nas diversas bases de dados.

Portanto, o objetivo desse trabalho é identificar na literatura as complicações neurológicas apresentadas por pacientes infectados pela dengue e organizar as informações encontradas de maneira sistemática, a fim de estabelecer padrões que auxiliem no diagnóstico diferencial e no tratamento especializado, sobretudo em regiões endêmicas.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Sistematização das consequências neurológicas apresentadas por pacientes infectados pelo vírus da dengue.

2.1.2 Problemas

Quais são as principais consequências neurológicas da dengue?

Quais as características virais que predisõem os indivíduos a apresentarem manifestações neurológicas?

Quais as características do hospedeiro influenciam nas manifestações neurológicas da dengue?

2.1.3 Hipóteses

As principais consequências neurológicas apresentadas pelos pacientes infectados pela dengue são a encefalopatia, miosite, encefalite, mielite, Síndrome de Guillain-Barré e depressão do sensório.

As características do vírus que predisõem os indivíduos infectados pela dengue a apresentarem manifestações neurológicas são o sorotipo, a neurovirulência e o neurotropismo viral.

A principal característica do hospedeiro envolvida nas manifestações neurológicas da dengue é a resposta imune relacionada a complicações sistêmicas.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Objetivo geral

Identificar e sistematizar as manifestações neurológicas da dengue descritas na literatura.

2.1.4.2 Objetivos específicos

Determinar quais são as principais consequências neurológicas apresentadas por pacientes infectados pela dengue.

Descrever os fatores virais que influenciam na apresentação de manifestações neurológicas da dengue.

2.1.5 Justificativa

A dengue é uma doença viral que afeta milhões de pessoas todos os anos, sobretudo nas áreas endêmicas tropicais e subtropicais. Com o avanço do processo de globalização, do crescimento urbano e das mudanças climáticas, há um aumento da importação da dengue para regiões não endêmicas, categorizando uma ameaça à saúde pública. Ademais, a dengue severa pode apresentar importantes complicações sistêmicas e comprometimento de órgãos e sistemas como fígado, coração e Sistema Nervoso Central (SNC). O envolvimento do SNC pode apresentar complicações como encefalite, encefalopatia, depressão do sensorio, Síndrome de Guillain-Barré e entre outras.

Logo, faz-se necessário identificar na literatura quais artigos tratam das consequências neurológicas da dengue e sistematizar os dados encontrados para auxiliar os pesquisadores a analisarem as informações apresentadas. Assim sendo, o estudo dessa temática é necessário para que seja possível estabelecer padrões que auxiliem no diagnóstico diferencial e na investigação da dengue em pacientes com quadros de envolvimento do SNC, sobretudo em regiões endêmicas.

2.1.6 Referencial Teórico

2.1.6.1 Características gerais da infecção por dengue

A dengue é uma doença infecciosa transmitida pelas fêmeas do mosquito do gênero *Aedes*, mais especificamente pelas espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, e disseminada por via hematogênica. As fêmeas atuam como vetor pois só elas necessitam de alimentação de sangue para produzir a progênie. O vírus da

dengue (DENV) é um vírus pequeno de fita única de RNA que apresenta quatro sorotipos (DENV 1, 2, 3 e 4) e a severidade da infecção varia de acordo com os sorotipos e com as mutações do vírus. Para que a transmissão ocorra, é necessário que a viremia no hospedeiro vertebrado infectado seja suficientemente alta, permitindo que o vírus seja captado pelo mosquito através do sangue ingerido durante a picada do inseto (Kularatane, Dalugama, 2022).

O ciclo da doença tem início quando um hospedeiro vertebrado virêmico é picado pelas fêmeas do mosquito *Aedes* e, a partir disso, o vírus infecta as células do epitélio do intestino médio do mosquito. O vírus propaga-se pela circulação do inseto até as glândulas salivares onde promove uma infecção persistente e se reproduz num período de incubação que varia de 8 a 14 dias. Quando o mosquito pica novamente um hospedeiro sadio, a fêmea do mosquito regurgita a saliva contendo o vírus na corrente sanguínea do indivíduo. A partir disso, o vírus ataca as células dendríticas e os macrófagos dos indivíduos infectados na primeira fase da infecção, além de ser capaz de infectar também as células endoteliais dos capilares, um importante fator na disseminação do vírus para o Sistema Nervoso Central (SNC) (Murray, 2022).

Após atingir a corrente sanguínea do indivíduo, a doença começa a se manifestar num período de 4 a 10 dias. No que se refere ao espectro clínico, a dengue pode ser dividida em: dengue sem sinais de alarme que apresenta náusea, exantema, cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, petéquias e leucopenia; dengue com sinais de alarme, representada por dor abdominal intensa e contínua ou dor à palpação do abdômen, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos, sangramento de mucosas, letargia, hipotensão postural, hepatomegalia e aumento progressivo do hematócrito; por último, a dengue com sinais de alarme apresenta choque ou dificuldade respiratória devido a extravasamento de plasma grave, hemorragia grave e comprometimento grave de órgãos (OPAS, 2022).

Os danos neurológicos observados na dengue comumente estão associados aos casos de dengue severa em que há disseminação para o SNC. A principal característica desse quadro de agravamento da infecção é o vazamento do plasma para o interstício devido ao aumento da vascularidade capilar e o consequente aumento de citocinas vasoativas (Riedel *et al.*, 2022). As consequências neurológicas apresentadas pelos pacientes com dengue podem ser divididas em quatro categorias: encefalopatias, que podem ser causadas tanto por insuficiência hepática quanto por

desequilíbrios metabólicos; encefalites, causadas pela invasão direta do vírus no SNC; complicações neuromusculares (a exemplo da Síndrome de Guillain-Barré) e envolvimento neuro-oftálmico (Carod-Artal *et al.*, 2013).

O diagnóstico da infecção por dengue pode ser realizado laboratorialmente por meio do isolamento do vírus em cultura, por testes sorológicos que detectam os anticorpos IgM ou ainda através da análise da Proteína C Reativa (PCR) que detecta a presença do vírus no sangue (Levinson *et al.*, 2021). Nos casos em que o diagnóstico é dificultado por sintomas inespecíficos ou pela presença de manifestações neurológicas, testes adicionais como análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e ressonância magnética podem ser realizados com o objetivo de confirmar o diagnóstico ou auxiliar o diagnóstico diferencial de outras causas de alterações neurológicas e sistêmicas (Puccioni-Sohler, Rosadas, Cabral-Castro, 2013).

O tratamento da dengue não é específico e a terapia com antivirais não é efetiva, sendo realizado inicialmente apenas manejo dos sintomas apresentados pelo paciente, com ênfase na reposição de fluidos e hidratação. No entanto, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a presença de sinais de sangramento e extravasamento de plasma. A presença de sinais de alarme indica um tratamento cuidadoso com monitorização do hematócrito e, caso a condição progrida para choque, o volume de plasma e fluidos deve ser reestabelecido prontamente para garantir a perfusão dos órgãos. A abrangência do tratamento está condicionada à gravidade da infecção, desde que devidamente identificada e que as intervenções sejam realizadas no período correto (Simmons *et al.*, 2012).

Sendo assim, a triagem e o manejo do tratamento são essenciais para a clínica do paciente. A dengue pode ser dividida em três fases que apresentam manejos específicos: a fase febril, a fase crítica e a fase de recuperação. A fase febril é caracterizada por febre alta de início súbito que dura de 2 a 7 dias, podendo apresentar distúrbios neurológicos em decorrência da febre alta, eritema de pele, mialgia, artralgia e cefaleia. Nesta fase o diagnóstico é dificultado pelos sintomas inespecíficos e os pacientes devem ser monitorados para identificar o surgimento de sinais de alarme como a leucopenia. A fase crítica apresenta aumento da permeabilidade capilar e um conseqüente extravasamento de plasma, podendo durar de 24 a 48 horas. O volume de plasma que extravasa é um fator atenuante nesta fase,

estando relacionado ao aparecimento de ascite, efusão pleural e ao choque metabólico. A ocorrência de choque prolongado resulta em comprometimento de órgãos e desequilíbrio metabólico. A fase de recuperação é a fase em que há reabsorção do fluido extravascular e melhora dos sintomas clínicos, usualmente de evolução espontânea (OPAS, 2009a).

A redução da mortalidade na dengue está diretamente relacionada a garantia de um diagnóstico precoce e do manejo adequado dos pacientes. Mesmo que a maioria dos pacientes alcance a recuperação plena sem que a hospitalização seja necessária, é essencial que os pacientes com risco de progressão da doença sejam prontamente identificados e tratados. Para que a detecção e o manejo sejam realizados de maneira satisfatória, é necessário que haja uma equipe médica treinada, especialmente em regiões endêmicas, e que esses profissionais sejam capazes de alocar os recursos necessários, como investigação do hematócrito e contagem de plaquetas. Além disso, é vital que os pacientes recebam fluidos intravenosos, sais de reidratação, drogas antipiréticas e, em certos casos, transfusão sanguínea (OPAS, 2009b).

2.1.6.2 Situação epidemiológica

A transmissão das arboviroses como a dengue, chikungunya e Zika depende principalmente dos fatores de replicação do vetor, essencialmente relacionados a questões ambientais, populacionais e de infraestrutura urbana. O aumento da densidade populacional, a irregularidade dos serviços públicos de saneamento básico, coleta de resíduos e abastecimento de água são fatores que proporcionam o aumento na transmissão das arboviroses (Brasil, 2022). Além disso, o processo de globalização - por meio do transporte de hospedeiros virêmicos - contribui para com a importação da dengue para regiões não endêmicas e, dessa maneira, está relacionado com o aumento global dos casos de dengue e demais arboviroses (Salami *et al.*, 2020).

As epidemias da dengue têm se tornado um grave problema de saúde pública em função das altas incidência e prevalência, com uma estimativa de cerca de 100 a 400 milhões de infecções por ano na população mundial. No ano de 2023, houve um aumento nos casos de dengue globalmente, inclusive para regiões que não eram afetadas pela dengue anteriormente como Itália, França e Espanha (WHO, 2023).

No Brasil, a dengue tem apresentado epidemias recorrentes, apesar dos elaborados planos de contingência estabelecidos e do controle exercido pela vigilância epidemiológica. Desde o final de 2023, o país registrou um aumento exponencial de casos de dengue. No início de 2024, observou-se um aumento de 272,9% nos casos de dengue em relação ao mesmo período de 2023 (Brasil, 2024a).

Em relação aos óbitos registrados por dengue, até a terceira semana do mês de outubro de 2024 já haviam sido registradas 5.644 mortes com uma taxa de letalidade de 5,59 em casos graves (Brasil, 2024b). Desse modo, as epidemias de elevada magnitude apresentam consideráveis impactos socioeconômicos ao país, devido à sobrecarga dos serviços de saúde relacionados à vigilância, à assistência ao diagnóstico e ao manejo dos pacientes diagnosticados com dengue (Brasil, 2024b).

2.1.6.3 Características das complicações neurológicas

A grande maioria dos pacientes com dengue são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves, no entanto, uma parcela desses pacientes infectados pode evoluir com sintomas mais graves, a exemplo do envolvimento do sistema nervoso. As consequências neurológicas observadas em pacientes com dengue podem se desenvolver tanto na dengue sem sinais de alarme quanto na dengue severa, podendo ser classificadas também em complicações diretas e indiretas. Ademais, devido ao aumento dos casos de dengue globalmente, é esperado que haja um aumento das complicações neurológicas decorrentes da infecção do sistema nervoso e, desse modo, é necessária uma melhor definição acerca das manifestações neurológicas e de seus mecanismos (Fong, Wong, Tan, 2023).

A fisiopatologia das complicações neurológicas da dengue ainda é incerta, mas alguns mecanismos são comumente atribuídos como fatores de risco para esse quadro. Febre alta, hematócrito elevado, trombocitopenia, *rash* cutâneo e insuficiência hepática são importantes preditores de envolvimento do sistema nervoso que podem causar alterações significativas. Além disso, a resposta imune do indivíduo infectado e o mecanismo utilizado pelo vírus para invadir a corrente sanguínea e o SNC também são variáveis presentes na base da fisiopatologia do envolvimento neurológico, porém não está claro se essas complicações neurológicas ocorrem devido a um processo

direto de invasão viral ou a uma transmissão passiva do vírus pela barreira sanguínea (Sahu *et al.*, 2014).

O espectro das manifestações neurológicas da dengue é amplo e apresenta características variáveis. Os sorotipos mais comumente associados às complicações neurológicas são o sorotipo DENV-2 e DENV-3, porém todos os sorotipos têm a capacidade de causar sequelas neurológicas. As principais consequências neurológicas apresentadas no paciente com dengue são encefalopatia, encefalite mielite, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), depressão do sensorio, miosite e ocorrem principalmente durante as epidemias e surtos. Desse modo, a dengue deve ser considerada como etiologia e diagnóstico diferencial para pacientes que apresentam tais complicações neurológicas na tentativa de otimizar o desfecho apresentado (Verma, Sahu, Holla, 2014).

Dentre as características virais, o neurotropismo e a neurovirulência são alguns dos mecanismos utilizados pelo vírus para acessar o sistema nervoso, uma habilidade denominada neuroinvasão. Quando a viremia é suficientemente alta, o vírus consegue se disseminar por via hematogênica e atacar as células neurais. Esse mecanismo de invasão ocorre por meio da resposta imune no hospedeiro que, por meio das células de defesa, acabam alterando a permeabilidade do endotélio vascular e permitindo a passagem do vírus através dos capilares sanguíneos para as células do sistema nervoso (Puccioni-Sohler, Rosadas, 2015).

O neurotropismo é a capacidade que o vírus tem de infectar e se replicar em células neurais. Durante muito tempo o vírus da dengue foi considerado não-neurotrópico, ou seja, incapaz de atingir o sistema nervoso. Porém, a literatura tem demonstrado que o vírus tem a capacidade de infectar o Líquido Cefalorraquidiano (LCR) através de danos causados na barreira hematoencefálica. As principais células neurais infectadas são astrócitos, micróglia e células endoteliais dos capilares sanguíneos e, desse modo, demonstram sua capacidade de disseminação no sistema nervoso (Li *et al.*, 2017).

2.1.6.4 Resposta imune do hospedeiro

A resposta imune se inicia quando um indivíduo saudável é picado por um mosquito infectado e o vírus alcança a corrente sanguínea. O vírus infecta células apresentadoras de antígeno, a exemplo das células dendríticas, que promovem a ativação de determinadas células de defesa que passam a produzir e liberar citocinas inflamatórias. O objetivo da ativação desse mecanismo é a eliminação da infecção e a formação de uma memória imunológica que possa ser reativada em caso de uma nova infecção (Oliveira, 2020).

Quando um organismo é infectado pelo vírus da dengue o sistema de resposta imune é ativado para tentar combater a infecção e esse processo gera uma memória imunológica relacionada ao sorotipo específico após a recuperação. Se este mesmo indivíduo sofrer uma segunda infecção pelo vírus da dengue, porém com um sorotipo diferente, a probabilidade de que quadros mais graves aconteçam, como a dengue com sinais de alarme, é maior. Isso ocorre porque as células B (responsáveis pela resposta humoral) e as células T (comandam a resposta celular) de memória, induzidas pela infecção anterior, alteram a especificidade da resposta imune. Como a resposta imune mediada por anticorpos não é capaz de eliminar o vírus com a nova cepa, as partículas virais acabam por se replicar no organismo, aumentando as células infectadas e exacerbando a infecção (Ribeiro, 2022).

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática, elaborado de acordo com o *The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews* (Page *et al.*, 2020).

2.1.7.2 Local e período de realização

A pesquisa foi realizada junto ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo (RS), no período de março a dezembro de 2025.

2.1.7.3 População e amostra

Por ser uma revisão sistemática da literatura, a “população-alvo” foi constituída por estudos que tenham investigado as consequências neurológicas apresentadas por pacientes infectados pelo vírus da dengue com diagnóstico confirmado. A seleção da amostra incluiu todos os estudos considerados elegíveis, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo dessa revisão. A pesquisa em questão não necessita de apreciação ética, uma vez que se trata de uma revisão sistemática da literatura, que utiliza dados e informações já disponíveis publicamente em estudos previamente realizados.

2.1.7.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão abordam estudos que descrevem as consequências neurológicas de pacientes infectados por dengue com diagnóstico laboratorial confirmado independente do sorotipo. Os trabalhos serão localizados nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science que tenham sido artigos originais, classificados como estudos observacionais (coorte e caso controle), retrospectivos ou prospectivos. Também foram examinadas as listas de referências dos artigos selecionados na revisão, para identificar estudos adicionais relevantes.

Critérios de inclusão:

1. Estudos que analisem as principais consequências neurológicas da dengue, sem delimitação de período e independente do sorotipo.
2. Estudo que contemplem pacientes de ambos os sexos, independentemente da faixa etária.
3. Estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Critérios de exclusão:

1. Estudos que tratam sobre a dengue, mas não abordam as consequências neurológicas.
2. Estudos que não apresentem o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue.
3. Estudos de revisão sistemática.

4. Estudos transversais, série e relato de casos.

2.1.7.6 Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada no formato *online* nas bases de dados supracitadas. A estratégia de busca foi realizada individualmente na interface de cada base de dados, através das seguintes palavras-chave: *neurological complications*, *dengue*, *encephalopathy* e *manifestations of dengue*. Essas palavras foram pesquisadas de maneira combinada utilizando o operador booleano AND, tendo as seguintes equações de busca: “Dengue AND neurological complications”, “Dengue AND encephalopathy”, “Encephalopathy AND manifestations of dengue”. Com o objetivo de deixar a busca mais abrangente e para maior varredura da literatura, as equações foram aplicadas de forma independente. A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores individualmente e as possíveis discordâncias foram resolvidas por consenso. Caso o desacordo persistisse, um terceiro avaliador foi consultado para resolução. Foram consideradas apenas as publicações em inglês, português e espanhol. O projeto de pesquisa foi registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO em 07 de janeiro de 2025, com o número de identificação CRD42025635430.

2.1.7.7 Avaliação da elegibilidade dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi feita através de três fases: a primeira consistiu na leitura dos títulos dos artigos; a segunda fase contemplou a leitura dos resumos; por último, foi realizada a leitura minuciosa dos estudos no formato completo e utilizada uma ficha clínica padronizada para extração dos dados que levou em conta os critérios de inclusão e exclusão supracitados.

2.1.7.8 Variáveis e procedimentos de seleção dos dados

O processo de busca nas bases de dados ocorreu no período de março de 2025 e foram incluídos todos os estudos publicados até este período.

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram transferidos para uma planilha eletrônica, conforme a classificação abaixo e do Apêndice A:

1. Título do artigo
2. Autor principal
3. Ano de publicação
4. País de realização do estudo
5. Delineamento do estudo
6. Tamanho da amostra
7. Tipo de exame diagnóstico
8. Identificação do vírus da dengue no líquido
9. Consequências neurológicas apresentadas
10. Principais resultados

2.1.7.9 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis

Foram aplicadas escalas de avaliação da qualidade metodológica com o objetivo de avaliar o rigor metodológico dos estudos, em concordância com a escala de Newcastle-Ottawa, elaborada em colaboração contínua entre as Universidades de Newcastle, Austrália e a Universidade de Ottawa, Canadá (Ottawa Hospital Research Institute)

2.1.7.10 Resultados esperados

De acordo com a literatura, as manifestações neurológicas estão presentes em cerca de 0,5 a 21% dos pacientes infectados pelo vírus da dengue. As consequências neurológicas mais comumente observadas foram encefalopatia, miosite, encefalite, mielite, Síndrome de Guillain-Barré e paralisia hipocalêmica. Os sorotipos mais frequentemente envolvidos nesses quadros são os sorotipos DENV 2 e 3. As características virais que mais influenciam na apresentação de manifestações neurológicas são o neurotropismo e a neurovirulência. O mecanismo predominante utilizado pelo vírus para atingir o Sistema Nervoso é a invasão pela via hematogênica. Além, disso, a resposta imune do hospedeiro tem grande importância nos quadros de dengue severa, estando associada a complicações sistêmicas que afetam o Sistema Nervoso.

2.1.8 Recursos

Os recursos utilizados na elaboração do estudo foram custeados pelos pesquisadores. A descrição do orçamento se encontra no Quadro 1.

Quadro 1 – Orçamento dos materiais a serem utilizados no estudo

| Itens de custeio | Quantidade | Valor unitário (R\$) | Valor total (R\$) | Especificações |
|------------------|------------|----------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Notebook Lenovo | 1 | 3.000,00 | 3.000,00 | Notebook Lenovo Ideapad 3 15ALC6 |

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

2.1.9 Cronograma

O cronograma da pesquisa seguiu o planejamento abaixo:

| Atividade/Período | Ano de 2025 | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Jan | Fev | Mar | Abr | Mai | Jun | Jul | Ago | Set | Out | Nov | Dez |
| Revisão de literatura e seleção dos artigos | | | | | | | | | | | | |
| Extração dos dados dos artigos selecionados | | | | | | | | | | | | |
| Análise e interpretação dos dados | | | | | | | | | | | | |
| Redação do artigo | | | | | | | | | | | | |
| Apresentação do Trabalho de Curso | | | | | | | | | | | | |

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, E. S. A. (ed.). **Clínica médica, volume 7: alergia e imunologia clínica, doenças da pele, doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2016. p. 642-656.
- BRASIL, 2024. Ministério da Saúde. **Painel de Monitoramento das Arboviroses**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 22 out. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento das arboviroses e balanço de encerramento do Comitê de Operações de Emergência (COE) Dengue e outras Arboviroses 2024. **Boletim epidemiológico**. Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-11.pdf>. Acesso em: 01 set. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Ação do Evento COE Dengue e outras Arboviroses 2024. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**. Brasília, DF, 2024. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_evento_coe_dengue_arboviroses_2024.pdf. Acesso em: 12 out. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de contingência para resposta às emergências em Saúde Pública por dengue, chikungunya e Zika. **Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis**. Brasília, DF, 2022. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_dengue_chikungunya_zika.pdf ISBN 978-65-5993-329-7. Acesso em: 25 set. 2024.
- CAROD-ARTAL, F. J. *et al.* Neurological complications of dengue virus infection. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 9, p. 906–919, set. 2013. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70150-9. Disponível em: Neurological complications of dengue virus infection - PubMed (nih.gov). Acesso em: 05 out. 2024.
- FONG, S.-L.; WONG, K.-T.; TAN, C.-T. Dengue virus infection and neurological manifestations: an update. **Brain**, v. 147, p. 830-838, dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awad415>. Disponível em: Dengue virus infection and neurological manifestations: an update | Brain | Oxford Academic. Acesso em: 07 out. 2024.
- GWEE X.W.S.; CHUA P.E.Y.; PANG J. Global dengue importation: a systematic review. **BMC Infectious Diseases**. 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06740-1. Disponível em: Global dengue importation: a systematic review – PubMed. Acesso em: 01 set. 2024
- KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. **Clinical Medicine**, v. 22, n. 1, p. 9–13, jan. 2022. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0791. Disponível em: Dengue infection: Global importance, immunopathology and management - PubMed. Acesso em: 07 set. 2024.

LEVINSON, W. *et al.* **Microbiologia Médica e Imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas**. 15.ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2022.

LI, G.H. *et al.* Neurological Manifestations of Dengue Infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, 25 out. 2017. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00449. Disponível em: Neurological Manifestations of Dengue Infection - PubMed. Acesso em: 11 out. 2024.

MURRAY P. R.; ROSENTHAL K. S.; PFALLER M. A. **Microbiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2022.

OLIVEIRA, M.H.G.P. **Mecanismos de regulação da resposta imune na dengue humana**. 2020. Universidade Federal de Minas Gerais. Repositório UFMG, 2020. Tese (Doutorado em Bioquímica e Imunologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/55490>. Acesso em: 22 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Definições de caso, classificação clínica e fases da doença Dengue, chikungunya e zika**. Washington, D.C., 2023. Disponível em: Definições de caso, classificação clínica e fases da doença Dengue, chikungunya e zika - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde (paho.org). Acesso em: 10 set. 2024.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>. Disponível em: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews - PubMed. Acesso em: 02 set. 2024.

PUCCIONI-SOHLER M.; ROSADAS, C. Advances and new insights in the neuropathogenesis of dengue infection. **Arquivos De Neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 8, p. 698–703, 1 ago. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150074>. Disponível em: SciELO - Brasil - Advances and new insights in the neuropathogenesis of dengue infection Advances and new insights in the neuropathogenesis of dengue infection. Acesso em: 10 out. 2024.

PUCCIONI-SOHLER, M.; ROSADAS, C.; CABRAL-CASTRO, M. J. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 9B, p. 667–671, set. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130147>. Disponível em: SciELO - Brasil - Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. Acesso em: 30 ago. 2024.

RIBEIRO, B.P.S. **Revisão integrativa dos fatores que desencadeiam a resposta imunológica ao vírus da dengue com enfoque no desenvolvimento de modelos matemáticos**. Repositorio UNESP, 2022. Dissertação (Bacharel em Ciências Biomédicas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2022. Disponível em: Revisão integrativa dos fatores que desencadeiam a resposta imunológica ao vírus da dengue com enfoque no desenvolvimento de modelos matemáticos. Acesso em: 20 out. 2024.

RIEDEL, S. *et al.* **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28.ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2022.

SAHU, R. et al. Neurologic complications in dengue virus infection: A prospective cohort study. **Neurology**, v. 83, n. 18, p. 1601–1609, 24 set. 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000935. Disponível em: Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study - PubMed. Acesso em: 10 out. 2024.

SALAMI, D. *et al.* Dengue importation into Europe: A network connectivity-based approach. **PLOS ONE**, v. 15, n. 3, p. e0230274, 12 mar. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0230274. Disponível em: Dengue importation into Europe: A network connectivity-based approach - PubMed. Acesso em: 27 set. 2024.

SALOMÃO, R. *et al.* **Infectologia bases clínicas e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2023.

SIMMONS, C. P. *et al.* Dengue. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 15, p. 1423–1432, 12 abr. 2012. DOI: 10.1056/NEJMra1110265. Disponível em: Dengue - PubMed. Acesso em: 02 out. 2024.

VERMA, R.; SAHU, R.; HOLLA, V. Neurological manifestations of dengue infection: A review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 346, n. 1-2, p. 26–34, nov. 2014. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.044. Disponível em: Neurological manifestations of dengue infection: a review – PubMed. Acesso em: 04 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition**. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/44188>. Acesso em: 02 set. 2024.

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1 Apresentação

Durante o segundo semestre de 2024 foi desenvolvido o Projeto de Pesquisa intitulado “Consequências neurológicas da dengue: uma revisão sistemática”, conforme proposto no Componente Curricular I do Trabalho de Curso (TC). O objetivo deste trabalho é identificar e sistematizar as manifestações neurológicas da dengue descritas na literatura, tendo em vista sua relevância clínica e perfil epidemiológico.

O tema foi escolhido com base no interesse dos autores despertado pelo crescente perfil epidemiológico de infecções por dengue no Estado do Rio Grande do Sul e seu impacto na assistência à saúde nacionalmente. Dessa maneira, foi observado o efeito dessa infecção nos pacientes com manifestações clínicas neurológicas e, conseqüentemente, a necessidade de coletar e agrupar informações confiáveis acerca da temática.

A escolha por realizar uma revisão sistemática da literatura se deu pela importância científica no que se refere à síntese de dados de um tema com muitas produções relacionadas, porém com informações esparsas, identificando a necessidade de uma sistematização e análise crítica dos resultados que auxiliasse os profissionais de saúde.

2.2.2 Desenvolvimento

Para assegurar que a pesquisa fosse realizada com o rigor metodológico necessário, a revisão foi conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) e o estudo foi registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO em 07 de janeiro de 2025, com o número de identificação CRD42025635430.

No período março de 2025 foi realizada a pesquisa nas bases de dados escolhidas, MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science, e os resultados selecionados foram exportados para o ZOTERO, um software gerenciador de referências de distribuição gratuita. Foram selecionados então 3.889 artigos utilizando

os seguintes descritores: *neurological complications, dengue infection, encephalopathy e manifestations of dengue*. Destes 3.889 títulos foram retirados 1.689 itens duplicados, restando então 2.200 artigos para análise.

A análise dos artigos se deu em 3 etapas descritas a seguir:

- (I) Seleção dos artigos através da leitura dos títulos;
- (II) Seleção dos artigos através da leitura dos resumos;
- (III) Seleção dos artigos através da leitura do artigo na íntegra;

Dos 2.200 artigos submetidos à análise, foram selecionados 868 artigos (1.332 artigos foram excluídos na etapa I). Destes, foram selecionados 151 artigos para serem lidos integralmente e terem seus resultados sistematizados em uma planilha (717 artigos foram excluídos na etapa II). Por fim, foram incluídos na amostra um total de 65 artigos para a realização da extração dos dados (86 artigos excluídos na etapa III)

A seleção dos artigos foi conduzida de acordo com os critérios de inclusão e exclusão a seguir:

Critérios de inclusão:

Estudos que analisem as principais consequências neurológicas da dengue, sem delimitação de período e independente do sorotipo.

Estudo que contemplem pacientes de ambos os sexos, independentemente da faixa etária.

Estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Critérios de exclusão:

Estudos que tratam sobre a dengue, mas não abordam as consequências neurológicas.

Estudos que não apresentem o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue.

Estudos de revisão sistemática.

Estudos transversais, série e relato de casos.

Estudos realizados em animais.

Casos de co-infecção.

Estudos que avaliem casos post-mortem.

Os critérios de exclusão expostos acima em negrito foram acrescentados posteriormente, após a análise dos artigos, e não constam no projeto de pesquisa.

Após a leitura dos artigos na íntegra, os 65 artigos selecionados foram submetidos a extração dos resultados e disposição destes em uma planilha online (Google Sheets), análise da qualidade metodológica, e descrição dos resultados.

Para a realização da análise da qualidade metodológica foi utilizada a Escala Newcastle-Ottawa que, por meio de um questionário estruturado, estabelece pontuações sobre a seleção, comparabilidade e aferição do desfecho.

A revista escolhida para adequação do artigo científico foi a “JAMA Neurology”. As orientações para submissão de trabalhos estão disponíveis em: [Instructions for Authors | JAMA Neurology | JAMA Network](#). A definição da revista se deu pelo alto fator de impacto da revista, principal métrica de avaliação de periódicos.

Por fim, é relevante destacar que a elaboração deste estudo contribuiu significativamente para o aprimoramento do conhecimento científico, elemento essencial à prática da medicina baseada em evidências. As revisões sistemáticas da literatura desempenham papel fundamental na consolidação dessa abordagem, ao oferecerem suporte teórico e empírico às decisões clínicas. Além disso, o rigor metodológico e a seriedade que caracterizam esse tipo de pesquisa devem ser constantemente valorizados e aplicados, a fim de garantir o acesso a informações confiáveis e de alta qualidade.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS DA DENGUE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Fernanda Lourdes Mesquita da Silva¹

Shana Ginar da Silva²

Alex Roman³

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

²Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (PPGCB) e do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

³Neurocirurgião. Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

Resumo

A dengue é uma doença infecciosa que está associada a consequências neurológicas pela sua capacidade de invadir o Sistema Nervoso Central e Periférico. O objetivo desse estudo é revisar sistematicamente a literatura e identificar as complicações neurológicas mais frequentes associadas aos indivíduos infectados pela dengue. Foram incluídos estudos observacionais sem delimitação de período, sexo e faixa etária, publicados em inglês, português ou espanhol. Excluiu-se os casos em que o diagnóstico da dengue não pôde ser confirmado laboratorialmente e estudos com desenhos transversais, série e relatos de casos, além de casos de co-infecção e estudos post-mortem. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science e incluiu estudos publicados até março de 2025. A análise da qualidade metodológica foi realizada através da Escala Newcastle-Ottawa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 65 artigos foram incluídos, com uma amostra de 804.098 pacientes que tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue e, destes, 9.059 apresentaram consequências neurológicas (1,13%), mais comumente encefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, mielite, miosite, convulsões e paralisia hipocalêmica. Os sorotipos DENV-2 e DENV-3 foram identificados na maioria dos casos investigados. Mecanismos como invasão viral direta, reações autoimunes, distúrbios metabólicos e hemorrágicos podem estar envolvidos na neuropatogênese da dengue. Esta revisão sistemática é a primeira a reunir de forma abrangente as evidências sobre as consequências neurológicas da dengue, revelando um volume considerável de casos e ampla variedade de manifestações. Os achados reforçam a importância do reconhecimento precoce dessas complicações e da necessidade de novos estudos sobre a neuropatogênese da doença.

Palavras-chave: dengue, Síndrome de Guillain-Barré, doenças do Sistema Nervoso.

Abstract:

Dengue is an infectious disease that is associated with neurological consequences due to its ability to invade the Central and Peripheral Nervous Systems. The objective of this study is to systematically review the literature and identify the most frequent neurological complications associated with individuals infected with dengue.

Observational studies were included without restrictions on period, sex, or age group, and published in English, Portuguese, or Spanish. Cases in which dengue diagnosis could not be laboratory-confirmed and studies with cross-sectional, series, or case report designs, as well as cases of co-infection and post-mortem studies, were excluded. The search strategy was conducted in the MEDLINE/PubMed, Scopus, and Web of Science databases and included studies published up to March 2025. Methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. After applying the eligibility criteria, 65 articles were included, comprising a sample of 804,098 patients with laboratory-confirmed dengue, of whom 9,059 presented neurological consequences (1.13%), most commonly encephalitis, encephalopathy, Guillain-Barré syndrome, myelitis, myositis, seizures, and hypokalemic paralysis. The DENV-2 and DENV-3 serotypes were identified in the majority of the investigated cases. Mechanisms such as direct viral invasion, autoimmune reactions, metabolic disturbances, and hemorrhagic processes may be involved in the neuropathogenesis of dengue. This systematic review is the first to comprehensively summarize the evidence on the neurological consequences of dengue, revealing a considerable number of cases and a wide variety of manifestations. The findings highlight the importance of early recognition of these complications and the need for further studies on the neuropathogenesis of the disease.

Keywords: dengue, Guillain-Barré syndrome, nervous system diseases

Introdução:

A dengue é uma arbovirose que ocorre principalmente em áreas tropicais e subtropicais causada pela picada das fêmeas de mosquito do gênero *Aedes* infectadas com um dos sorotipos do vírus. O vírus causador da dengue pertence à família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus, compostos por uma fita simples de RNA¹. A incidência de dengue tem aumentado em magnitude e frequência nos últimos anos sendo considerada um desafio substancial para a saúde pública. Entre os anos 2000 a 2019, a Organização Mundial da Saúde registrou um aumento significativo dos casos em todo o mundo com casos notificados em 129 países².

Embora seja tradicionalmente reconhecida pelas suas manifestações clínicas clássicas, o vírus da dengue também pode afetar o Sistema Nervoso Central (SNC)

por diferentes mecanismos como distúrbios metabólicos, invasão viral direta, reações autoimunes e eventos isquêmicos e hemorrágicos³. As consequências neurológicas na dengue ocorrem em cerca de 0,5 a 21% dos pacientes internados em hospitais, mais frequentemente durante epidemias e surtos⁴. As principais consequências neurológicas apresentadas no paciente com dengue são encefalopatia, encefalite mielite, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), depressão do sensorio, miosite e ocorrem principalmente durante as epidemias e surtos. Desse modo, a dengue deve ser considerada como etiologia e diagnóstico diferencial para pacientes que apresentam tais complicações neurológicas na tentativa de otimizar o desfecho apresentado⁵.

Devido ao aumento dos casos de dengue globalmente, é esperado que haja um aumento das complicações neurológicas decorrentes da infecção do sistema nervoso e, desse modo, é necessária uma melhor definição acerca das manifestações neurológicas e de seus mecanismos⁶. No entanto, poucos estudos sintetizam sistematicamente as manifestações neurológicas apresentadas por pacientes infectados pela dengue. O objetivo desse estudo é revisar sistematicamente a literatura e identificar as complicações neurológicas mais frequentes associadas aos indivíduos infectados pela dengue.

Metodologia:

Esta revisão foi conduzida e descrita de acordo com o *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*⁷, e registrada na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO sob o número de identificação CRD42025635430.

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science no período de março de 2025 contemplou estudos publicados até este período, sem restrição referente a data de publicação. Os descritores utilizados foram: “*Dengue; neurological complications; encephalopathy e manifestations of dengue*”. Essas palavras foram pesquisadas de maneira combinada utilizando o operador booleano AND, tendo as seguintes equações de busca: “Dengue AND neurological complications”, “Dengue AND encephalopathy”, “Encephalopathy AND manifestations of dengue”. Com o objetivo de deixar a busca mais abrangente e para maior varredura da literatura, as equações foram aplicadas de forma independente. As listas de referências dos artigos incluídos também foram examinadas manualmente para

identificação de estudos adicionais. A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores individualmente e as possíveis discordâncias foram resolvidas por consenso. Caso o desacordo persistisse, um terceiro avaliador foi consultado para resolução.

Critérios de inclusão e exclusão:

Os estudos analisados foram incluídos de acordo com os seguintes critérios: estudos observacionais (coorte e caso-controle) que analisavam as principais consequências neurológicas da dengue, sem delimitação de período e independente do sorotipo; estudos que contemplavam pacientes de ambos os sexos, independentemente da faixa etária; estudos publicados em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos: estudos que tratavam sobre a dengue, mas não abordavam as consequências neurológicas; estudos que não apresentavam o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue; estudos de revisão sistemática; estudos realizados em animais; relatos de casos e série de casos; estudos transversais; casos de co-infecção e estudos que avaliavam casos post-mortem.

Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica:

Inicialmente, os artigos foram extraídos das bases de dados selecionadas utilizando-se os descritores escolhidos. Estes artigos foram exportados para o programa ZOTERO, um Software gerenciador de referências de distribuição gratuita. Primeiro os artigos foram selecionados por título, depois pela leitura do resumo e, por último, foram selecionados após a leitura na íntegra. A seleção dos estudos foi conduzida de maneira independente por dois revisores, sendo as eventuais divergências solucionadas por consenso. Nos casos em que o desacordo persistiu, um terceiro revisor foi consultado para deliberação final.

Os dados extraídos foram dispostos em uma planilha, de acordo com as seguintes informações: autor, ano de publicação, nacionalidade, delineamento do estudo, tamanho da amostra, sexo, faixa etária, tipo de exame diagnóstico, sorotipo, identificação do vírus da dengue no líquido, consequências neurológicas diagnosticadas e principais resultados.

A qualidade metodológica foi conduzida utilizando a Escala Newcatle-Ottawa (ENO)⁸ que avalia a seleção, comparabilidade e o desfecho dos artigos incluídos. A avaliação

varia de 0 a 9 pontos, sendo empregado um máximo de 4 pontos para seleção, 2 pontos para comparabilidade e 3 pontos para avaliação do desfecho. Os estudos que receberam notas maiores foram considerados com qualidade metodológica superior. A análise da qualidade foi realizada por dois avaliadores independentes e quaisquer conflitos foram solucionados por um terceiro avaliador.

Resultados:

Um total de 3.889 artigos foram identificados nas bases de dados MEDLINE/Pubmed (2.179), Scopus (1.005) e Web of Science (705). Após a remoção das duplicatas (1.689), um total de 2.200 artigos foram selecionados para análise de títulos e resumos. Após essa triagem e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 151 artigos foram considerados elegíveis para serem lidos integralmente. Após a leitura do texto completo, 65 artigos foram incluídos na revisão e passaram pela análise da qualidade metodológica (Figura 1).

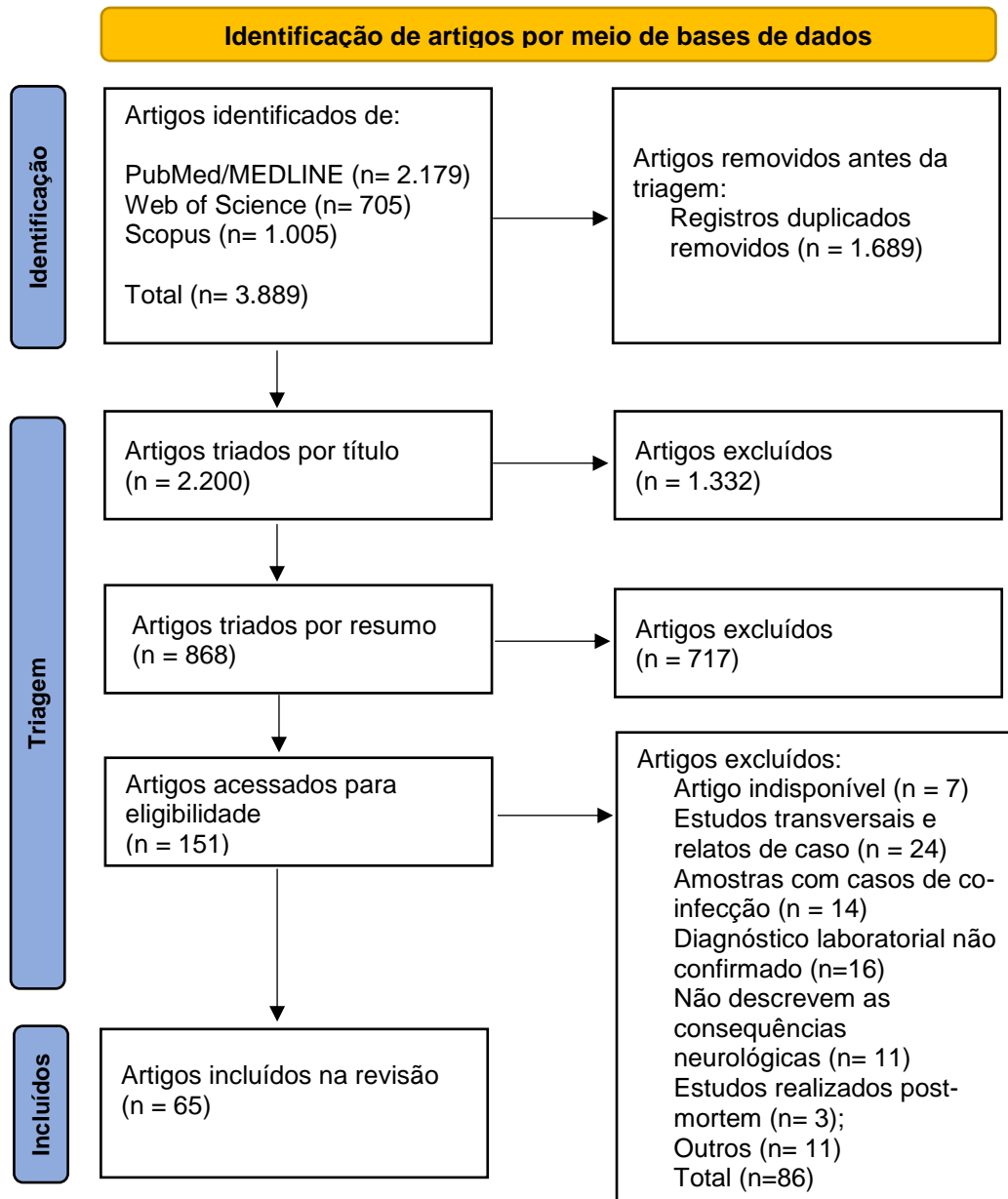


Figura 1: Fluxograma PRISMA

Características dos estudos incluídos:

Foram analisados 65 artigos observacionais de base hospitalar e populacional, sendo 7 estudos de caso-controle e 58 estudos de coorte retrospectivos e prospectivos. A análise da qualidade metodológica foi realizada de acordo com a Escala Newcastle-Ottawa (ENO) e levou em consideração a maneira de seleção dos artigos em relação a representatividade das amostras, seleção dos controles e determinação da exposição. Outra característica avaliada por meio dessa escala foi a comparabilidade, que se refere ao controle de vieses e fatores de confusão e, por último, tem-se a

avaliação do desfecho que avalia como a exposição foi verificada e como os desfechos foram determinados.

Os artigos selecionados foram publicados principalmente em regiões onde a dengue é endêmica como Ásia, América do Sul e Índia. Os indivíduos incluídos na amostra foram pessoas infectadas pela dengue que foram atendidos em algum serviço hospitalar. O diagnóstico da dengue foi realizado por meio de exames laboratoriais e as consequências neurológicas foram identificadas por critérios clínicos, exames laboratoriais e de imagem, além de análise do líquido. A amostra compreendeu um total de 804.098 pacientes que tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue e, destes, 9.059 apresentaram consequências neurológicas (1,13%). As principais manifestações neurológicas associadas à dengue identificadas foram encefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, mielite, miosite, convulsões e paralisia hipocalêmica, conforme demonstrado no quadro 1. A faixa etária composta por crianças apresentou as manifestações neurológicas mais agudas como encefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, convulsões e alterações da consciência. Na faixa etária dos idosos, as complicações neurológicas mais comumente apresentadas foram a Doença de Alzheimer e outros processos demenciais. Os 4 sorotipos da dengue foram identificados em 380 pacientes (0,05%), sendo os sorotipos DENV-1 e DENV-2 os mais associados às consequências neurológicas. O vírus da dengue foi identificado no líquido de 110 pacientes (0,01%), principalmente em manifestações neurológicas agudas como a encefalite e encefalopatia. A tabela 1 apresenta as principais características dos artigos incluídos na revisão e a avaliação da qualidade metodológica.

Quadro 1 – Frequência de consequências neurológicas da dengue nos artigos incluídos

| Consequências neurológicas | n | Consequências neurológicas | n |
|----------------------------|----|-------------------------------------|---|
| Encefalite | 34 | Amiotrofia nevrálgica | 1 |
| Encefalopatia | 21 | Hemorragia intraparenquimatosa | 1 |
| Síndrome de Guillain-Barré | 15 | Hemorragia subaracnóidea e subdural | 1 |
| Mielite | 9 | Hemorragia subaracnóidea | 1 |
| Miosite | 7 | Hemorragia subdural | 1 |
| Convulsões | 5 | Infarto cerebral | 1 |
| Paralisia hipocalêmica | 5 | Insônia | 1 |
| AVC isquêmico | 4 | Meningismo | 1 |
| Demência não especificada | 4 | Mioclonia | 1 |
| Hemorragia intracraniana | 4 | Mononeurite múltipla | 1 |
| Meningite | 4 | Mononeuropatia | 1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| AVC não especificado | 2 | Neurite braquial | 1 |
| Consciência prejudicada/alteração do sensorio | 2 | Neurite optica | 1 |
| Doença de Parkinson | 2 | Neurite | 1 |
| Encefalomielite | 2 | Neuropatia periférica | 1 |
| Fraqueza neuromuscular aguda | 2 | Plexopatia braquial | 1 |
| Meningoencefalite | 2 | Plexopatia lombossacral | 1 |
| Quadriparesia motora aguda pura | 2 | Síncope | 1 |
| Doença de Alzheimer | 2 | Síndrome cerebelar | 1 |
| AVC hemorrágico | 1 | Síndrome de opsoclonia-mioclonia: | 1 |
| Demência vascular | 1 | Transtorno psicótico, de humor ou ansiedade | 1 |
| Distúrbio cognitivo | 1 | Trombose venosa cerebral | 1 |
| Distúrbio do nervo, raiz ou plexo | 1 | Transtorno por uso de substâncias | 1 |
| Doença da junção mioneural e muscular | 1 | | |

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão (n=65)

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|-----------------------------------|---|--------------------|--|---------------------|----------|--|---------------------------------|--|---|---|---|
| Zhanga et al. 2007, China | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 1.342 pacientes | 34.4 ± 13.1 anos | 687 M; 655 F | DENV-1 | Encefalopatia | 0,37% | IgM, IgG | Registro de prontuário | A epidemia de dengue foi causada pelo sorotipo DENV-1 com a maioria dos pacientes apresentando sintomas clássicos. Apenas 4,8% da amostra apresentou manifestações clínicas severas como a encefalopatia. | 2 ou ★★ |
| Sousa et al., 2014, Brasil | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 51 pacientes | 33.7 ± 11.17 anos | 11 M; 15 F (n=26) | DENV-3 | Mielite transversa aguda | 50,60% | IgM | RM do crânio e coluna, eletromiografia. | A amostra de 51 pacientes foi obtida a partir de pacientes com diagnóstico confirmado de dengue que apresentavam sintomas neurológicos. Destes, foram incluídos 26 pacientes com diagnóstico de Mielite Transversa Aguda. | 4 ou ★★★★★ |
| Misra et al., 2017, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 210 pacientes | Média de 35 anos | 120 M; 90 F | N/R | Encefalite | 10,95% | Antígeno NS1 e/ou IgM positivo | Avaliação neurológica, RM, eletroencefalograma punção lombar. | Do total da amostra, 163 tiveram a etiologia especificada. Destes, 23 pacientes tiveram Encefalite aguda causada pela dengue. | 4 ou ★★★★★ |
| Méndez e González, 2006, Colômbia | Estudo retrospectivo descritivo (base hospitalar) | 913 pacientes | Crianças até 12 anos de idade | 112 M; 83 F (n=195) | DENV-2 | Encefalopatia; Encefalite | 5,36% | Inibição de hemaglutinação (IH) e IgM positivo | Registro de prontuários | Dentre os 913 pacientes da amostra, 195 apresentaram manifestações incomuns. Destes, 49 apresentaram consequências neurológicas. | 2 ou ★★ |
| Rebecca et al., 2024, Índia | Estudo de coorte retrospectivo (base hospitalar) | 250 pacientes | Crianças de 1 mês até 15 anos de idade | N/R | N/R | Encefalite | 8,80% | IgM | RM | Foram identificados 250 pacientes com Síndrome de Encefalite Aguda. Destes, 22 tinham a dengue como etiologia da manifestação neurológica. | 4 ou ★★★★★ |
| Hira et al., 2012, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 88 pacientes | Média de 28,5 anos (n=12) | 12 M; 0 F | DENV-1 | SGB; Miosite; Fraqueza neuromuscular aguda | 13,63% | IgM positivo e/ou Antígeno NS1 | Velocidade de condução nervosa, eletromiografia, CPK sérico. | Da amostra de 88 pacientes com dengue, 12 apresentaram alterações neuromusculares. | 2 ou ★★ |
| Tiwari et al., 2017, Índia | Estudo observacional descritivo | 3088 pacientes | N/R | 1.926 M; 1.162 F; | N/R | Encefalite | 0,90% | IgM positivo | N/R | A etiologia viral foi identificada em 750 pacientes dos 3088 da amostra. Destes 750, o vírus da | 2 ou ★★ |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | (base hospitalar) | | | | | | | | | | dengue foi identificado em 28 pacientes. | |
|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|----------------------------------|--|--------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|--|---------------------------------|---|------------------------------------|---|---|
| Kumar e Sambhaji, 2024, Índia | Estudo analítico observacional (base hospitalar) | 106 pacientes | Média de 33,4 anos | 7 M; 1 F (n=8) | N/R | Síndrome Cerebelar; Mononeuropatia; SGB; Encefalopatia; Encefalite | 7,54% | Antígeno NS1 e/ou IgM positivo | TC, RM, ECN, eletroencefalograma | O estudo apresenta uma amostra de 106 pacientes e destes, 8 apresentaram consequências neurológicas. Envolvimento do SNC foi encontrado em 6 pacientes e 2 pacientes tiveram envolvimento do SNP. | 2 ou ★★ |
| Misra et al., 2015, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 116 pacientes | Média de 32 anos) | 71 M; 21 F (n=92) | DENV-1,2, 3 e 4 | Mielite transversa aguda; Fraqueza muscular; Encefalopatia; Encefalite | 79,31% | Antígeno NS1 e/ou IgM positivo | CK sérico, TC, RM, punção lombar. | A amostra composta por 116 pacientes com diagnóstico de dengue. Destes, 92 pacientes desenvolveram complicações neurológicas. | 6 ou ★★★★★★ |
| Chandrakanta et al., 2008, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 80 pacientes | 5.9 ± 3.1 | 49 M; 31 F | N/R | SGB; Encefalopatia | 53,7% | IgM positivo | Punção lombar, critérios clínicos. | A amostra composta por 139 pacientes com suspeita de dengue, dentre os quais 124 foram testados para dengue e 102 obtiveram resultado positivo. Destes, 80 foram incluídos no estudo. | 2 ou ★★ |
| Tandale et al., 2021, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 140 pacientes | N/R | N/R | N/R | Encefalite | 1,42% | IgM | Punção lombar, critérios clínicos | Entre os pacientes encaminhados com AES, a etiologia viral foi confirmada em 30 (13,5%): encefalite japonesa (JE) = 21, vírus Chandipura (CHPV) = 3, dengue = 5 e chikungunya = 1. | 2 ou ★★ |
| Chang et al., 2021, Taiwan | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 9.772 pacientes | Média de 70.5 anos (n=39) | 21 M; 18 F (n=39) | N/R | Hemorragia subdural; Hemorragia subaracnoidea; Hemorragia subdural e subaracnoidea; Hemorragia intraparenquimato | 0,40% | Isolamento viral; PCR; IgM e IgG; Antígeno NS1; | TC, RM | De uma amostra composta por 9772 pacientes com dengue, 182 pacientes que realizaram tomografia computadorizada foram incluídos no estudo. Destes, 39 apresentaram consequências neurológicas. | 4 ou ★★★★★ |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|----------------------|--|--|--|--|--|
| | | | | | | sa; Infarto cerebral | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|----------------------|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|---------------------------------|--|--|--|----------------------|--------------|---|---------------------------------|---|---|---|---|
| Mahajan et al., 2024, Índia | Estudo de coorte retrospectivo (base hospitalar) | 178 pacientes | Média de 12 anos. | 114 M; 64 F | N/R | Encefalopatia; Convulsões; Encefalite | 9,0% | Antígeno NS1 e/ou IgM | Registro de prontuários | O estudo compara 2 grupos: um com crianças apresentando Síndrome de Dengue Expandida (SDE) e outro grupo sem a referida síndrome. Foram analisados 178 pacientes com dengue e destes, 33 tiveram SDE. Dos 33 pacientes com SDE, 16 apresentaram consequências neurológicas. | 4 ou ★★★★★ |
| Kalappanvar et al., 2012, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 570 pacientes | Média de 9.5 ± 3.2 anos (2 a 15 anos) | 348 M; 222 F | N/R | Encefalopatia; | 1,22% | IgM ou IgM e IgG | Registro de prontuários | De um total de 570 pacientes com suspeita clínica de dengue, 123 tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado. Destes 123, 7 apresentaram consequências neurológicas. | 3 ou ★★★ |
| Pendey et al., 2021, Índia | Estudo Caso-controle (base hospitalar) | 33 casos e 33 controles | 31.84 + 11.68 anos | 23 M; 10 F (n=33) | DENV-1,2 e 3 | Encefalite; Mielite; Trombose venosa cerebral; AVC isquêmico; Paralisia hipocalêmica; SGB; Mononeurite múltipla | 50% | Antígeno NS1 ou IgM ou PCR do sangue/líquor | TC, RM, punção lombar, eletromiografia, CK sérico, ECN, , anti-MOG e anti-AQP4, anticorpo antineuronal de superfície. | Segundo a análise estatística da correlação entre o sorotipo e a consequência neurológica, a associação entre o sorotipo 2 e a paralisia hipocalêmica demonstrou-se estatisticamente significante em comparação ao grupo de controle. | 6 ou ★★★★★★ |
| Chu et al., 2021, Taiwan | Estudo de caso-controle (base populacional) | 816 no grupo de casos e 8.160 controles; | Média de e 59.66 ± 9.64 anos (adultos com 45 anos ou mais) no grupo de casos | 391 M; 425 F (n=816) | N/R | Doença de Alzheimer; Demência Vascular; Demência não especificada; | 4,2% | N/R | Registro de prontuários. | A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier com o teste log-rank indicou que pacientes com dengue apresentaram maior risco de desenvolver demência (p < 0,001) do que o grupo controle que os controles, após ajuste para dados demográficos. | 8 ou ★★★★★★ ★ |
| Ahmed et al., 2001, Bangladesh | Estudo prospectivo | 72 pacientes | Média de 8.4 + 3.0 anos | 42 M; 30 F | N/R | Encefalopatia; | 4,16% | IgM e IgG | Registro de prontuários | O estudo apresenta uma amostra de 72 pacientes com diagnóstico confirmado de | 3 ou ★★★ |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|--|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | (base hospitalar) | | (2.5 a 12 anos) | | | | | | | | dengue. Destes, 8 pacientes apresentaram convulsões, sendo 3 causadas por encefalopatia e 3 por febre. | |
|--|-------------------|--|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|---------------------------------------|--|--------------------|----------------------------------|-------------------|---------------|------------------------------|---------------------------------|---|---|---|---|
| Ngwe Tun et al., 2017, Vietnã | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 90 pacientes | Média de 22 anos (0,9 a 77 anos) | 49 M; 41 F | DENV-1 e 3 | Síndrome de Encefalite Aguda | 5,6% | IgM | Critérios clínicos, punção lombar | De uma amostra de 90 pacientes com manifestações clínicas de Síndrome de Encefalite Aguda. Destes, 6 apresentaram sorologia positiva para Encefalite Japonesa e 5 apresentaram sorologia positiva para dengue. | 2 ou ★★ |
| Kumar et al., 2008, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 265 pacientes | Média de 77.1 anos | 29 M; 10 F (n=39) | N/R | Encefalopatia | 14,71% | Inibição da hemaglutinação (IH) ou IgM ou PCR (soro e líquido) | Punção lombar, critérios clínicos | De uma amostra de 265 pacientes com encefalopatia, 39 tiveram diagnóstico de dengue confirmado. O grupo de pacientes com dengue teve suas características comparadas com um grupo de 160 pacientes com encefalopatia, porém sem diagnóstico de dengue. | 4 ou ★★★★★ |
| Butt et al., 2011, Paquistão | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 100 pacientes | Média de 31 anos (12 a 77 anos) | 67 M; 33 F | N/R | Encefalopatia | 7% | IgM positivo | Punção lombar, critérios clínicos | Do total da amostra de 100 pacientes com manifestações clínicas de dengue, 68 tiveram sorologia positiva para dengue, enquanto 32 foram incluídos como casos prováveis de dengue. Dentre os casos confirmados de dengue, 7 apresentaram consequências neurológicas. | 3 ou ★★★ |
| Kankirawatana et al., 2000, Tailândia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 44 pacientes | 10.12 ± 1.81 (7 a 12 anos) | N/R | DENV-1, 2 e 3 | Encefalite | 18,18% | Inibição de Hemaglutinação (IH), PCR, IgM e IgG e isolamento viral. | Punção lombar, critérios clínicos, TC, eletroencefalografia, RM | De um total de 44 pacientes com encefalite de provável causa viral, 8 tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado para dengue. | 4 ou ★★★★★ |

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|-----------------------------------|--|--|--|--|----------|------------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|
| Hsu et al., 2022, Taiwan | Estudo caso-controle (base populacional) | 1424 no grupo de casos e 14240 controles | Média de 48.34 anos no grupo de casos. Média de 48.31 no grupo controle. | 713 M; 711 F (no grupo de casos); 7.130 M 7.110 F (no grupo controle). | N/R | Doença de Parkinson | 1,23% | Registro de prontuários | Critérios clínicos, registros de prontuários | O estudo demonstrou que os pacientes com dengue apresentaram um risco 2.59-fold vezes maior de incidência de Doença de Parkinson em comparação ao grupo controle correspondente. | 8 ou ★★★★★★ |
| Vasanthapuram et al., 2019, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 10.107 pacientes | Média de 10,6 anos | 206 M; 153 F (n=359) | N/R | Síndrome de Encefalite Aguda | 3,55% | IgM, PCR (liquor e sangue), Antígeno NS1 | Punção lombar, critérios clínicos | O estudo é composto por uma amostra de 10.107 casos de Síndrome de Encefalite Aguda (SEA). Desta amostra, a etiologia da dengue foi investigada em 6832 pacientes. A etiologia da dengue foi então encontrada em 359 pacientes com SEA. | 3 ou ★★★ |
| Alam et al., 2024, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 204 pacientes | Média de 3.5 a 8 anos (crianças de 6 meses a 14 anos) | 22 M; 19 F; | N/R | Síndrome de Encefalite Aguda | 20,1% | IgM | Punção lombar, critérios clínicos | A amostra era composta de 204 crianças hospitalizadas com Síndrome de Encefalite Aguda. Do total da amostra, 38 pacientes tiveram a etiologia definida por Scrub Typhus e 41 por dengue. | 6 ou ★★★★★★ |
| Ai et al., 2017, China | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 546 pacientes | 5.88 ± 3.60 anos para encefalite e 6.39 ± 3.57 para meningite | 370 M; 176 F | N/R | Encefalite; Meningite | 5,86% | IgM | Punção lombar, eletroencefalografia, exames de imagem | De uma amostra com 261 pacientes com encefalite e 285 pacientes com meningite, 23 tiveram a etiologia para dengue no grupo dos pacientes com encefalite e 9 tiveram a etiologia de dengue no grupo com meningite. | 3 ou ★★★ |
| Mishra et al., 2024, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 130 pacientes | Média de 2,5 anos (crianças < 5 anos) | 84 M; 46F | N/R | Meningoencefalite | 3,85% | ELISA e RT-PCR | Punção lombar, critérios clínicos | De uma amostra composta por 130 pacientes com meningoencefalite, a etiologia foi identificada em 50 pacientes. Destes, 5 apresentaram meningoencefalite causada pelo vírus da dengue. | 2 ou ★★ |
| Pari et al., 2021, Índia | Estudo prospectivo | 95 pacientes | Média de 43.43 anos | 60 M; 35 F | N/R | SGB | 6,31% | IgM | Punção lombar, ECN | De uma amostra de 95 pacientes com SGB, 30 tiveram | 3 ou ★★★ |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|--|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | (base hospitalar) | | (pacientes acima de 12 anos) | | | | | | | | a etiologia viral confirmada. Destes 30, foram encontrados 6 pacientes com SGB causado por dengue. | |
|--|-------------------|--|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|--------------------------------|--|--|---|----------------------|------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---|--|---|
| Domingues et al., 2006, Brasil | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 83 pacientes | Média de 42 ± 23.9 anos | 32 M; 51 F; | DENV-1 e 3 | Encefalopatia; Meningismo; Neuropatia periférica | 21,68% | IgM ou IgG | Punção lombar, critérios clínicos | O estudo apresenta uma amostra de 83 pacientes com dengue. Destes, 18 apresentaram consequências neurológicas. | 2 ou ★★ |
| Verma et al., 2016, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 489 pacientes | Média de 34.7 anos (16 a 65 anos) | 13 M; 5 F | N/R | Paralisia hipocalêmica | 3,7% | Antígeno NS1 e IgM | Exames laboratoriais, gasometria, exames de urina, RX, eletrocardiograma, ECN, função tireoidiana. | De um total de 489 pacientes com dengue, 18 apresentaram paralisia hipocalêmica. | 5 ou ★★★★★ |
| Bastos et al., 2018, Brasil | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 700 pacientes | Média de 28.5 anos (n=28) | 15 M; 13 F (n=28) | DENV-1 e 2 | Encefalite; Meningoencefalite; Meningite; Mielite aguda; Encefalomielite | 2,85% | RT-PCR e IgM | Punção lombar, critérios clínicos, registro de prontuários | Foram analisadas as amostras de punção lombar de 700 pacientes com suspeita de dengue. Destes, | 2 ou ★★ |
| Chang et al., 2021, Taiwan | Estudo caso-controle (base populacional) | 398 pacientes do grupo dos casos e 1592 pacientes no grupo de controle | Média de 56.0 anos no grupo de casos e 55.7 no grupo controle | 177 M; 221 F (n=398) | N/R | Demência (senil, pré-senil, senil com características delirantes ou depressivas, senil com delirium, vascular, fronto-temporal e senil com degeneração cerebral) | 5,77% | RT-PCR, Antígeno NS1, IgM e IgG | Avaliação clínica completa por neurologistas ou psiquiatras com realização do mini exame do estado mental, a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog), o Instrumento de Triagem de Habilidades Cognitivas (CASI) e o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). | Na análise de regressão multivariável de Cox, os participantes com ≥40 anos apresentaram um risco significativamente maior de demência de início recente no grupo com dengue em comparação com o grupo sem dengue. A taxa de incidência foi maior no grupo com dengue (7,21 vs. 4,03 por 1.000 pessoas-ano). | 9 ★★★★★ ★★★★★ |

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|--------------------------------|--|--------------------|--|--------------------|------------|---|---------------------------------|---------------------------------|---|---|---|
| Tandale et al., 2022, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 278 pacientes | 198 crianças e 80 adultos | 156 M; 122 F | N/R | Síndrome de Encefalite Aguda | 5,4% | IgM e Antígeno NS1 | Punção lombar, critérios clínicos | Entre os 278 casos de encefalite aguda (AES) incluídos (96,9%), etiologias infecciosas foram identificadas em 115 casos (41,4%), incluindo causas não virais em 17 (6,1%), vírus da encefalite japonesa (JEV) (58, 20,9%), vírus do herpes simples (HSV) (22, 7,9%), vírus da dengue (DENV) (15, 5,4%) e vírus Chandipura (CHPV) (3, 1,1%). | 2 ou ★★ |
| Domingues et al., 2008, Brasil | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 85 pacientes | Média de 33.5 ± 13.9 anos (14 a 72 anos) | 30 M; 52 F | DENV-1 e 3 | Encefalite; Encefalopatia; Meningite | 21,2% | RT-PCR, IgM e IgG | Punção lombar, critérios clínicos | De um total de 85 pacientes com diagnóstico de dengue, 18 apresentaram consequências neurológicas. | 3 ou ★★★ |
| Sahu et al., 2014, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 484 pacientes | Média de 25 ± 18.23 anos (1 a 80 anos) | 363 M; 121 F | N/R | Encefalite; Encefalopatia; Mielite; SGB; Amiotrofia nevrálgica; Miosite; Paralisia hipocalêmica | 9,26% | Antígeno NS1, RT-PCR, IgM e IgG | Punção lombar, CPK sérico, exames de imagem, ECN, biópsia muscular, função tireoidiana | Os preditores significativos de envolvimento do SNC foram temperatura corporal média mais elevada, hematócrito elevado, baixa contagem de plaquetas e disfunção hepática. Os preditores de envolvimento do SNP foram temperatura corporal média mais elevada, erupção cutânea e hematócrito elevado. | 6 ou ★★★★★ |
| Verma et al., 2011, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 26 pacientes | Média de 29.08 (11 a 60 anos) | 18 M; 8 F | N/R | Neurite braquial; Encefalopatia; SGB; Paralisia hipocalêmica; Miosite; Síndrome de opsoclonia-mioclonia; Mielite; Encefalomielite disseminada aguda | 100% | IgM | CK sérico, ECN, eletromiografia, eletroencefalografia, RM, biópsia muscular, punção lombar. | Dos 26 pacientes com dengue que apresentaram consequências neurológicas, 1 paciente foi a óbito, os demais recuperaram-se. | 4 ou ★★★★ |
| Kulkarni et al., 2021, Índia | Estudo retrospectivo | 5.821 pacientes | 35.92 +/- 22.6 (0 a 89 anos) | 95 M; 59 F (n=154) | N/R | Encefalopatia; Encefalite; Convulsões | 2,64% | Antígeno NS1 ou IgM e/ou IgG | Punção lombar, TC, RM, | Da amostra composta por 5.821 pacientes com dengue, 154 | 2 ou ★★ |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|--|--|--|--|---|--|--|---------------------------|--|--|
| | (base hospitalar) | | | | | sintomáticas agudas; Síncope; Hemorragia intracraniana; AVC isquêmico; Neurite optica; Síndrome de Encefalopatia posterior reversível; Mioclonia; SGB; Plexopatia braquial; Paralisia hipocalêmica; Miosite | | | eletroencefalograma , US. | apresentaram consequências neurológicas. | |
|--|-------------------|--|--|--|--|---|--|--|---------------------------|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|---------------------------|--|--------------------|---------------------------|----------------------|----------|---|---------------------------------|-------------------------|--|---|---|
| Misra et al., 2006, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 174 pacientes | Média de 34.6 anos (n=17) | 12 M; 5 F (n=17) | N/R | Encefalopatia; Quadriparesia motora pura aguda | 9,77% | IgM | Punção lombar, creatina quinase sérica, RM, TC, eletroencefalograma , Estudo de Condução Nervosa (ECN), eletromiografia. | Do total da amostra, 17 apresentaram consequências neurológicas causadas pelo vírus da dengue. | 4 ou ★★★★★ |
| Lin et al., 2024, Taiwan | Estudo retrospectivo (base populacional) | 244.420 pacientes | Média de 43.08 anos | 132.075 M; 112.345 F | N/R | Encefalite; SGB; Hemorragia intracraniana; AVC isquêmico; Doença da junção mioneural e muscular; Distúrbio do nervo, raiz nervosa ou plexo; Doença de Parkinson ou Parkinsonismo; Demência; Insônia; Transtorno psicótico, de | 2,13% | Registro de prontuários | N/R | As razões de risco ajustadas (aHRs) mostraram um risco aumentado para distúrbios neurológicos e psiquiátricos no grupo com vs. sem dengue, incluindo síndrome de Guillain-Barré, doença da junção mioneural; doença de Parkinson; demência e transtornos psicóticos, de humor e de ansiedade. | 5 ou ★★★★★ |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|
| | | | | | | humor ou de ansiedade; Transtorno por Uso de Substância. | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|-----------------------------|---|--------------------|--|----------------------|----------|--|---------------------------------|---|---------------------------------|---|---|
| Soares et al., 2008, Brasil | Estudo caso-controle (base hospitalar) | 15 pacientes | 6 a 79 anos | 10 M; 5 F | N/R | SGB | 46,6% | IgM e PCR | Registro de prontuários | De uma amostra com 15 pacientes com suspeita clínica de Guillain-Barré, 7 tiveram o diagnóstico de infecção por dengue. Destes 7 pacientes, apenas 1 tinha suspeita clínica de dengue. | 3 ou ★★★ |
| Phung et al., 2020, Vietnã | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 403 pacientes | Média de 7,07 anos (crianças menores de 16 anos) | 200 M; 203 F | N/R | Distúrbio cognitivo; Convulsões; Hemorragia intracraniana | 11,66% | Antígeno NS1 ou IgM | Registro de prontuários | De uma amostra de 403 pacientes com dengue, 47 apresentaram complicações neurológicas. | 3 ou ★★★ |
| Vieira et al., 2018, Brasil | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 74 pacientes | N/R | N/R | N/R | Mielite transversa aguda; Encefalite; SGB | 10,81% | RT-qPCR, IgM | Registro de prontuários | Estudo realizado com dados de vigilância epidemiológica sobre casos hospitalares no Estado do Piauí. | 2 ou ★★ |
| Suma et al., 2023, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 101 pacientes | Média de 27.97 anos | 63 M; 38 F | N/R | Encefalite aguda disseminada | 1% | Não descrito | Registro de prontuários | De uma amostra composta por 101 pacientes com encefalite aguda disseminada, a etiologia da dengue foi identificada em apenas 1 paciente. | 3 ou ★★★ |
| Cam et al., 2001, Vietnã | Estudo de caso-controle prospectivo (base hospitalar) | 5.400 pacientes | Média de 7 anos (8 meses a 15 anos) | 17 M; 10 F (n=27) | DENV-3 | Encefalopatia | 0,5% | IgM, e Inibição da Hemaglutinação (IH) ou IgG, RT-PCR | Punção lombar, RM, US cerebral. | De uma amostra composta por 5.400 pacientes com dengue, 27 apresentaram encefalopatia como consequência neurológica. | 7 ou ★★★★★★ |
| Chien et al., 2023, Taiwan | Estudo de coorte (base populacional) | 189.640 pacientes | Média de 60.71 ± 10.05 (pacientes com 45 anos ou mais) | 87.810 M; 101.830 F; | N/R | Doença de Alzheimer, demência vascular e demência não especificada | 0,66% | Isolamento viral, RT-qPCR, IgM ou IgG, Antígeno NS1. | Registro de prontuários | Este estudo descobriu que pacientes com dengue tinham um risco ligeiramente maior de demência não vascular e demência total do que aqueles sem dengue. No entanto, os pequenos valores de E | 8 ou ★★★★★★★★ |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | correspondentes e as análises de sensibilidade sugerem que a associação entre dengue e demência pode não ser causal. | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|----------------------------------|--|--------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------|--|---------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|
| Chien et al., 2023, Taiwan | Estudo de coorte (base populacional) | 289.670 paciente | Média de 42,9 anos | 145.800 M; 143.870 F; | N/R | AVC hemorrágico; AVC isquêmico; Qualquer AVC | 0,89% | Isolamento viral, RT-PCR, IgM e IgG, Antígeno NS1. | Registro de prontuários | A infecção por DENV foi associada a um risco significativamente aumentado de acidente vascular cerebral geral, AVC isquêmico e AVC hemorrágico em até 30 dias após a infecção por dengue. Entre aqueles com idade ≥ 65 anos, os pacientes com dengue apresentaram risco significativamente maior de AVC em geral do que os idosos sem dengue. | 8 ou ★★★★★★ |
| Gautam et al., 2016, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 1.627 pacientes | Média de 36,44 anos (n=18) | 12 M; 6 F (n=18) | DENV-2 | Hemorragia intracraniana; | 1,10% | N/R | TC, RM | De uma amostra composta por 238 pacientes com dengue e manifestações neurológicas, foram incluídos 18 pacientes que apresentaram sangramento intracraniano. O estudo não descreve quais os exames diagnósticos realizados tanto para a dengue quanto para as consequências neurológicas. | 2 ou ★★ |
| Soares et al., 2011, Brasil | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 81 pacientes | Média de 39,5 anos | 24 M; 13 F (n=37) | DENV-3 | Meningite; Encefalite | 12,34% | RT-PCR, IgM | Punção lombar, critérios clínicos | De uma amostra composta por 81 pacientes, foram analisados 37 pacientes com meningite e encefalite. Destes, a etiologia da dengue foi definida em 10 pacientes. | 2 ou ★★ |
| Wichmann et al., 2004, Tailândia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 347 pacientes | Média de 10 anos (4 meses a 66 anos) | 176 M; 171 F | N/R | Encefalopatia | 0,86% | IgM, IgG e Inibição de Hemaglutinação (IH); | Registro de prontuários | O estudo apresenta uma amostra de 347 pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por dengue. Destes, apenas 3 pacientes apresentaram consequências neurológicas. | 6 ou ★★★★★★ |

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|----------------------------------|--|--------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|---|---------------------------------|--|---|---|---|
| Pothapregada et al., 2015, Índia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 254 pacientes | Média de 7 anos | 139 M; 115 F | N/R | Consciência prejudicada/alteração do sensorio; Convulsões | 5,11% | Antígeno NS1 e/ou IgM e IgG | Registro de prontuários | De 254 crianças com diagnóstico laboratorial confirmado para dengue, 13 apresentaram consequências neurológicas e 4 vieram a óbito. | 5 ou ★★★★★ |
| Li et al., 2018, Taiwan | Estudo retrospectivo (base populacional) | 13.787 pacientes | Média de 44.6 ± 19.3 | 6.925 M; 6.862 F | N/R | AVC (isquêmico e hemorrágico) | 4,04% | RT-PCR, Antígeno NS1, IgM, IgG, Isolamento viral | Registro de prontuários | A dengue foi associada a um risco aumentado de AVC nos primeiros meses após o diagnóstico. O efeito da dengue no AVC pode ser agudo, em vez de crônico. | 8 ou ★★★★★★ ★ |
| Misra e Kalita, 2009, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 148 pacientes | Média de 26 anos (1 a 75 anos) | 101 M; 47 F | N/R | Encefalite | 28,37% | IgG e IgM | Punção lombar, eletroencefalografia, RM | Em uma amostra de 148 pacientes com encefalite, a dengue foi identificada como a etiologia da encefalite em 42 pacientes. | 5 ou ★★★★★ |
| Kalita et al., 2017, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 164 pacientes | Média de 35 anos (2 a 85 anos) | 103 M; 61 F | N/R | Encefalite | 10,36% | Antígeno NS1 e IgM | Punção lombar, RM, critérios clínicos | O estudo inclui 164 pacientes com encefalite admitidas em uma Unidade de Terapia Intensiva. Destes, a etiologia da dengue foi identificada em 17 pacientes e 7 destes vieram a óbito. | 6 ou ★★★★★ |
| Misra e Kalita, 2010, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 209 pacientes | Média de 19 anos (1 a 68 anos) (n=74) | 58 M; 16 F (n=74) | N/R | Encefalite (n=53) | 25,35% | IgM | CK sérico, RM, punção lombar | O estudo apresenta uma amostra de 209 pacientes com diagnóstico de encefalite. Destes, a dengue foi identificada em 53 pacientes. O objetivo do estudo é avaliar os distúrbios de movimento em pacientes com encefalite e algumas características como faixa etária e sexo só são especificadas para os pacientes que apresentaram distúrbios do movimento (n= 74). | 5 ou ★★★★★ |
| Koshy et al., 2012, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 799 pacientes | Média de 39.7 anos (n=12) | 11 M; 1 F (n=12) | N/R | Quadriparesia motora aguda pura; Miosite; Encefalopatia; | 1,5% | IgM ou Antígeno NS1 | CPK sérico, RM, eletromiografia, ECN. | O estudo apresenta uma amostra de 799 pacientes com diagnóstico provisório de dengue. Destes, 21 | 2 ou ★★ |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|--|
| | | | | | | SGB; Plexopatia lombossacral; | | | | apresentaram consequências neurológicas. No entanto, destes 21 pacientes que apresentaram consequências neurológicas, apenas 12 tiveram o diagnóstico laboratorial de dengue confirmado. | |
|--|--|--|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|--|

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|------------------------------|--|--------------------|--|--------------|----------|---|---------------------------------|----------------------|--|--|---|
| Lima et al., 2020, Brasil | Estudo prospectivo e retrospectivo (base hospitalar) | 141 pacientes | Média de 46,4 anos | 71 M; 70 F | N/R | SGB; Encefalite; Mielite; Miosite e radiculopatias; | 12,76% | IgM ou RT-PCR | Registro de prontuários, punção lombar, TC, RM | A dengue foi definida como etiologia causadora de consequências neurológicas em 18 pacientes de uma amostra composta por 141 pacientes. | 3 ou ★★★ |
| Gora et al., 2022, Austrália | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 725 pacientes | Média de 50 anos (n=72) | 401 M; 324 F | N/R | Encefalite | 0,13% | N/R | Registro de prontuários | Houve 725 casos de infecção do SNC durante o período do estudo, a meningite foi a mais comum, seguida por abscesso cerebral, encefalite e infecção espinhal. Destes, 72 indivíduos foram diagnosticados com encefalite e a etiologia da dengue foi definida em 1 destes. | 3 ou ★★★ |
| Bhardwaj et al., 2022, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 98 pacientes | Média de 34.06 ± 18.76 anos (16 a 85 anos) | 45 M; 53 F | N/R | Encefalite | 8,2% | IgM | TC, punção lombar, RM, hemograma completo | Os resultados do estudo mostraram que a Escala de Coma de Glasgow baixa e trombocitopenia poderiam ser usados como preditores de desfechos ruins em casos de encefalite aguda. | 4 ou ★★★★★ |
| Singhi et al., 2017, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 456 pacientes | Média de 22 anos (7 a 42.8) | 295 M; 161 F | N/R | Encefalopatia | 2,85% | Antígeno NS1 e IgM | Punção lombar, critérios clínicos | O estudo apresenta uma amostra de 456 pacientes com febres tropicais internados em Unidades de Terapia Intensiva. Destes, 105 pacientes foram diagnosticados com dengue. Dentre os pacientes com dengue, 13 apresentaram consequências neurológicas. | 6 |

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|--|--|--------------------|--|--------------|------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------------|---|---|
| Neeraja et al., 2014, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 175 pacientes | 18 a 80 anos | 107 M; 68 F; | DENV-1, 2, 3 e 4 | Encefalite | 7,4% | Antígeno NS1, IgM ou IgG e/ou RT-PCR e CDC real-time PCR | Punção lombar, TC, critérios clínicos | De uma amostra composta por 175 pacientes, 115 apresentaram manifestações incomuns de dengue. Dentre estes, 13 pacientes apresentaram consequências neurológicas. | 2 ou ★★ |
| Duangmala et al., 2014, Tailândia | Estudo retrospectivo (base hospitalar) | 73 pacientes | Média de 11 anos (8 a 14 anos) | 42 M; 31 F | N/R | Consciência alterada; Convulsões | 8,21% | Antígeno NS1 e/ou IgM | Registro de prontuários | Em uma amostra composta por 73 pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado para dengue, 9 desenvolveram manifestações incomuns. Excluindo-se os pacientes que apresentaram falência renal e hepática, 6 apresentaram consequências neurológicas. | 2 ou ★★ |
| Ngwe Tun et al., 2017, Sri Lanka | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 295 pacientes | Média de 23.5 anos | 153 M; 142 F | DENV-2, 3 e 4 | Encefalite; Encefalopatia; Miosite; SGB; Mielite; Neurite; | 4,06% | Antígeno NS1, IgM e IgG, isolamento viral, PCR e RT-PCR | Punção lombar, critérios clínicos | Em uma amostra composta por 295 pacientes infectados por dengue, 44 apresentaram manifestações incomuns. Dentre estes, 12 apresentaram consequências neurológicas. | 2 ou ★★ |
| Misra et al., 2010, Índia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 88 pacientes | Média de 24,5 anos (2 a 72 anos) | 61 M; 27 F | N/R | Encefalite | 10,22% | IgM | Punção lombar, RM | Na dengue, houve escassez de achados de ressonância magnética. Gânglios da base e envolvimento cortical foram observados em um paciente que sofria de hipotensão grave (síndrome do choque da dengue) e outro paciente teve infarto capsular direito coincidente. | 3 ou ★★★ |
| Chokephaibulkitt et al., 2001, Tailândia | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 40 pacientes | Média de 6.6 ± 3.84 anos (1 mês a 13 anos) | 25 M; 15 F | DENV-1, 2 e 3 | Encefalite | 20% | PCR e isolamento viral, IgM e IgG | Punção lombar, critérios clínicos | Em um estudo composto por 40 pacientes com encefalite, a etiologia da dengue foi estabelecida em 8 pacientes. | 3 ou ★★★ |
| Tan et al., 2010, Vietnã | Estudo prospectivo (base hospitalar) | 194 pacientes | Média de 3 anos | 124 M; 70 F | N/R | Encefalite | 4,6% | PCR, RT-PCR, IgM | Punção lombar, critérios clínicos | De uma amostra composta por 194 pacientes com encefalite, a dengue foi estabelecida como etiologia em 9 pacientes. | 5 ou ★★★★★ |

| Autor, Ano, País | Delineamento do estudo e origem da amostra | Tamanho da Amostra | Faixa etária | Gênero | Sorotipo | Consequências identificadas | % das complicações neurológicas | Medidas de exposição | Medidas de desfecho | Principais resultados | Avaliação da qualidade metodológica (ENO) |
|-------------------------------|--|--------------------------|---|--------------|----------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|--|---|---|
| Grijalva et al., 2020, México | Estudo caso-controle (base hospitalar) | 97 casos e 184 controles | Média de 39 ± 19.3 anos no grupo dos casos e 39.7 ± 18.5 anos no grupo de controles | 172 M; 99 F; | N/R | SGB | 4,12% | RT-qPCR, IgM | Punção lombar, estudos eletrofisiológicos, neuroimagem e critérios clínicos. | Embora nenhum papel conclusivo do DENV no desencadeamento da SGB tenha sido demonstrado, uma associação entre SGB e flavivírus (ZIKV e DENV) parece estar estabelecida. | 6 ou ★★★★★★ |

ENO: Escala Newcastle-Ottawa; N/R: não relatado; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; RX: raio-X; US: ultrassonografia; SGB: Síndrome de Guillain-Barré; CK: creatina quinase; CPK: creatinafosfoquinase; ECN: estudo de condução nervosa; SNC: sistema nervoso central; SNP: sistema nervoso periférico; AVC: acidente vascular cerebral;

Discussão:

De acordo com a literatura, as manifestações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue apresentam incidência variável, oscilando de 0,5% a 21% entre pacientes hospitalizados, conforme a condição clínica e os critérios diagnósticos adotados^{9,10}. Na presente revisão, identificou-se uma incidência de 1,13% de complicações neurológicas atribuídas à dengue, englobando diferentes distúrbios do sistema nervoso como encefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, mielite, miosite, convulsões e paralisia hipocalêmica.

Embora relativamente raras, as manifestações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue apresentam caráter potencialmente letal. Em pacientes hospitalizados, a taxa de letalidade geral relacionada a essas complicações é estimada em cerca de 1%¹¹. Contudo, em condições específicas, como a encefalopatia necrosante aguda, a letalidade pode alcançar 16,1%, sendo observada ainda uma taxa de sequelas de aproximadamente 40,6% entre os sobreviventes, o que evidencia o impacto clínico e prognóstico significativo dessas apresentações neurológicas graves¹².

Em relação ao perfil epidemiológico dos pacientes que apresentaram manifestações neurológicas, observa-se um acometimento de todas as faixas etárias, sendo que as crianças parecem ter um risco mais elevado para manifestações neurológicas agudas da dengue (convulsões, encefalite, encefalopatia e Síndrome de Guillain-Barré) e os idosos apresentam maior risco para complicações neurológicas tardias como demências e outros declínios cognitivos^{13,14}. Nesta revisão, entre os artigos em que a faixa etária mais comum era composta por crianças, as manifestações mais frequentes foram encefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, convulsões e alterações da consciência. Na faixa etária dos idosos, as complicações neurológicas mais comumente apresentadas foram a Doença de Alzheimer e os processos demenciais.

A dengue é endêmica em mais de 100 países, distribuídos principalmente nas regiões do Sudeste Asiático, Américas, Índia e Pacífico Ocidental. Estima-se que aproximadamente 5,66 bilhões de pessoas residam em áreas de risco para a infecção^{2,15}. Nesta revisão, observou-se que países localizados em regiões endêmicas, como Índia, Taiwan, Brasil, Tailândia e Vietnã, concentram o maior

número de publicações sobre o tema, o que reflete a elevada carga epidemiológica da doença e está em consonância com a distribuição geográfica de sua incidência descrita na literatura.

As complicações neurológicas da dengue têm sido mais frequentemente associadas aos sorotipos DENV-2 e DENV-3¹⁶. Na presente revisão, o sorotipo viral foi identificado em 0,05% dos casos incluídos, com predominância dos sorotipos DENV-2 e DENV-3. Esses achados estão em consonância com a literatura, que aponta esses dois sorotipos como os mais frequentemente implicados nas formas neuroinvasivas da doença, possivelmente em razão de seu maior tropismo pelo sistema nervoso central.

O vírus da dengue foi identificado no líquido em uma pequena proporção dos casos analisados (0,01%) da nossa amostra. A neuropatogênese da infecção pelo vírus da dengue permanece pouco esclarecida, contudo, acredita-se que a invasão viral direta do sistema nervoso central (SNC) desempenhe um papel importante no desenvolvimento das manifestações neurológicas e condições como encefalite, meningite e mielite são as doenças neuroinvasivas mais importantes associadas com a dengue¹⁷. A detecção de antígenos virais no líquido sugere uma possível relação entre o edema cerebral e a passagem do vírus através da barreira hematoencefálica¹⁸. Entretanto, considerando o caráter hemorrágico da doença, a punção lombar é frequentemente contraindicada, o que limita a detecção viral no líquido e, conseqüentemente, a compreensão mais ampla desse processo fisiopatológico.

Além da invasão viral direta, outros mecanismos como reações autoimunes, distúrbios metabólicos e hemorrágicos podem estar envolvidos na neuropatogênese da dengue. As reações autoimunes podem ocorrer na dengue como resultado da disposição de complexos imunológicos no sistema nervoso. Condições como encefalomielite, neurites e Síndrome de Guillain-Barré foram reportadas na literatura como decorrentes do distúrbio imunológico da dengue. Na Síndrome de Guillain-Barré, o vírus da dengue foi reportado como o causador da resposta imunológica e a bainha de mielina e os axônios seriam o alvo dessa resposta imune¹⁹. Os distúrbios metabólicos e hemorrágicos podem ser secundários a vários fatores da infecção como anóxia cerebral, choque, edema e/ou toxicidade trombocitopenia e disfunção

eletrolítica. Tais distúrbios estão associados encefalopatia a Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) associados à dengue²⁰.

Esta revisão sistemática possui alguns pontos fortes, pois é a primeira revisão a sistematizar o conjunto global das manifestações neurológicas associadas a dengue num contexto em que a dengue é uma doença endêmica em mais de 100 países. Foi possível identificar também um grande volume de manifestações neurológicas causadas pela dengue e algumas características importantes relacionadas à neuropatogênese do vírus, como a maior frequência dos sorotipos DENV-2 e DENV-3 e a invasão viral do líquido.

Este estudo possui algumas limitações a serem consideradas na interpretação dos resultados relacionadas aos estudos incluídos e ao processo de revisão. De acordo com o demonstrado, os estudos possuem qualidade metodológica variável e apresentam fragilidades como: amostras pequenas, vieses de seleção, ausência de controle de confundidores, ausência de dados e entre outros fatores que afetam a força da revisão.

Conclusão:

Esta revisão sistemática representa, em nosso conhecimento, a primeira síntese abrangente sobre as consequências neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue. Os resultados evidenciaram que, embora a proporção de pacientes com comprometimento neurológico seja relativamente baixa em relação ao total de infectados, o número absoluto de casos é expressivo diante da alta incidência global da doença. Foram identificadas diversas manifestações neurológicas, variando desde quadros agudos, como encefalite e síndrome de Guillain-Barré, até alterações cognitivas e neurodegenerativas em longo prazo. Esses achados reforçam a relevância clínica e epidemiológica do tema, demonstrando que o envolvimento do sistema nervoso na dengue não é um evento isolado, mas um importante componente da sua expressão sistêmica. Assim, os resultados desta revisão destacam a necessidade de maior atenção diagnóstica e de estudos prospectivos que aprofundem o entendimento da neuropatogênese da dengue e suas implicações na saúde pública.

Considerações finais:

Conclui-se que, após a execução do projeto de pesquisa e do artigo científico, os objetivos deste estudo foram alcançados, tendo em vista que eles propunham revisar sistematicamente a literatura e identificar as complicações neurológicas mais frequentes associadas aos indivíduos infectados pela dengue. Os achados reforçam a importância do reconhecimento precoce dessas complicações e da necessidade de novos estudos sobre a neuropatogênese da doença, sobretudo em regiões endêmicas.

Agradeço aos professores dos Componentes Curriculares de Trabalho de Curso I, II e III, Dr^a. Ivana Loraine Lindemann, Dr. Gustavo Olszanski Acrani, Dr^a. Renata dos Santos Rabello e Dr^a. Shana Ginar da Silva pela maestria com que conduziram a disciplina acadêmica e pelos valiosos ensinamentos proporcionados.

Agradeço também aos professores que me orientaram nesse processo de escrita científica, o professor Alex Roman e a professora Dr^a Shana Ginar da Silva, pela dedicação e confiança durante todo este percurso.

REFERÊNCIAS

1. Salomão R, et al. *Infectologia: bases clínicas e tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023.
2. World Health Organization. Disease Outbreak News: Dengue – Global situation. Geneva: WHO; 2023.
3. Francelino E, Puccioni-Sohler M. Dengue and severe dengue with neurological complications: a challenge for prevention and control. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(12):1–6.
4. Carod-Artal FJ, et al. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):906–919.
5. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *J Neurol Sci*. 2014 Nov;346(1–2):26–34.
6. Trivedi S, Chakravarty A. Neurological complications of dengue fever. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Aug;22(8):515–529.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372: n71.
8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute;
9. Murthy JMK. Neurological complications of dengue infection. *Neurol India*. 2010 Jul–Aug;58(4):581–584.
10. Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological manifestations of dengue infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:449.
11. Fong SL, Wong KT, Tan CT. Dengue virus infection and neurological manifestations: an update. *Brain*. 2024 Mar 1;147(3):830–838.
12. Barron S, Han VX, Gupta J, Lingappa L, Sankhyan N, Thomas T. Dengue-associated acute necrotizing encephalopathy is an acute necrotizing encephalopathy variant rather than a mimic: evidence from a systematic review. *Pediatr Neurol*. 2024 Dec; 161:208–215.
13. Sil A, et al. Neurological manifestations in children with dengue fever: an Indian perspective. *Trop Doct*. 2017 Apr;47(2):145–149.
14. Thangavelu K, et al. Risk of cognitive decline among patients with dengue virus infection: a systematic review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2024 Dec 1;27(12):pyae053.

15. Lim JX, et al. The overlapping global distribution of dengue, chikungunya, Zika and yellow fever. *Nat Commun.* 2025 Apr 10;16(1):3418.
16. Halsey ES, et al. Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1638.
17. Puccioni-Sohler M, Rosadas C. Advances and new insights in the neuropathogenesis of dengue infection. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Aug;73(8):698–703.
18. Chaturvedi UC, Dhawan R, Khanna M, Mathur A. Breakdown of the blood-brain barrier during dengue virus infection of mice. *J Gen Virol.* 1991 Apr;72:859–866.
19. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2013 Sep;71(9B):667–671.
20. Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: a new challenge for neurology. *Neurol Int.* 2012 Oct 5;4(3):e15.
21. Zhang F, Tang X, Hu X, Lu Y, Chen Y, Wang J, et al. A clinical, epidemiological and virological study of a dengue fever outbreak in Guangzhou, China - 2002-2006. Vol. 31, *Dengue Bulletin.* 2007. p. 10–8.
22. Sousa AM, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. A cluster of transverse myelitis following dengue virus infection in the brazilian Amazon region. *Trop Med Health.* Setembro de 2014;42(3):115–20.
23. Misra UK, Mani VE, Kalita J. A Cost-Effective Approach to the Diagnosis and Management of Acute Infectious Encephalitis. *Eur Neurol.* 2017;77(1–2):66–74.
24. Méndez A, González G. [Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children]. *Biomedica.* 2006;26(1):61–70.
25. Rebecca B, Thomas M, Abraham AM, Yoganathan S, Jacob E, Kumar S, et al. Acute Encephalitis Syndrome in Children and Adolescents: A Five-Year Descriptive Study From South India. Vol. 61, *Indian Pediatrics.* 2024. p. 413–8.
26. Hira HS, Kaur A, Shukla A. Acute neuromuscular weakness associated with dengue infection. *J Neurosci Rural Pract.* janeiro de 2012;3(1):36–9.
27. Tiwari JK, Malhotra B, Chauhan A, Malhotra H, Sharma P, Deeba F, et al. Aetiological study of viruses causing acute encephalitis syndrome in North West India. Vol. 35, *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2017. p. 529–34.
28. Kumar P, Sambhaji KS. An Observational Study on Neurological Complications among Patients with Dengue Fever. Vol. 122, *Journal of the Indian Medical Association.* 2024. p. 51–6.
29. Misra UK, Kalita J, Mani VE, Chauhan PS, Kumar P. Central nervous system and muscle involvement in dengue patients: A study from a tertiary care center. *J Clin Virol.* novembro de 2015;72:146–51.

30. Chandrakanta, Kumar R, Garima, Agarwal J, Jain A, Nagar R. Changing clinical manifestations of dengue infection in north India. Vol. 32, Dengue Bulletin. 2008. p. 118–25.
31. Tandale BV, Bondre VP, Sapkal GN, Gopalkrishna V, Gurav YK, Rao RK, et al. Childhood encephalitis hospitalizations associated with virus agents in medium-endemic states in India. J Clin Virol. novembro de 2021;144:104970.
32. Chang K, Huang CH, Chen TC, Lin CY, Lu PL, Chen YH. Clinical characteristics and risk factors for intracranial hemorrhage or infarction in patients with dengue. J Microbiol Immunol Infect. outubro de 2021;54(5):885–92.
33. Mahajan V, Singh J, Guglani V. Clinical Profile of Expanded Dengue Syndrome in Children. Vol. 43, Pediatric Infectious Disease Journal. 2024. p. e366–8.
34. Kalappanvar NK, VinodKumar CS, Basavarajappa KG, Gouli C, Sanjay D, Chandana R. Clinical spectrum of dengue fever and dengue like infection in children, Central Karnataka, India. Vol. 6, Journal of Pure and Applied Microbiology. 2012. p. 1321–6.
35. Pandey A, Verma R, Jain A, Prakash S, Garg RK, Malhotra HS, et al. Correlation of serotype-specific strain in patients with dengue virus infection with neurological manifestations and its outcome. NEUROLOGICAL SCIENCES. março de 2022;43(3):1939–46.
36. Chu CS, Tsai SJ, Cheng CM, Su TP, Chen TJ, Bai YM, et al. Dengue and dementia risk: A nationwide longitudinal study. J Infect. novembro de 2021;83(5):601–6.
37. Ahmed FU, Mahmood CB, Sharma JD, Hoque SM, Zaman R, Hasan MS. Dengue and dengue haemorrhagic fever in children during the 2000 outbreak in Chittagong, Bangladesh. Vol. 25, Dengue Bulletin. 2001. p. 33–9.
38. Ngwe Tun MM, V Muthugala R, Thi Thu Thuy N, Hoai Linh Ly P, Thi Hien Thu L, Thi Dinh D, et al. Dengue Associated Acute Encephalitis Syndrome Cases in Son La Province, Vietnam in 2014. Jpn J Infect Dis. 24 de julho de 2017;70(4):357–61.
39. Kumar R, Tripathi S, Tambe JJ, Arora V, Srivastava A, Nag VL. Dengue encephalopathy in children in Northern India: Clinical features and comparison with non dengue. Vol. 269, Journal of the Neurological Sciences. 2008. p. 41–8.
40. Butt MURA, Shahzad M, Iqbal A, Semaab. Dengue fever outbreak 2010: Clinical experience in a teaching hospital of Lahore Pakistan. Vol. 5, Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2011. p. 265–9.
41. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apintanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. J Child Neurol. agosto de 2000;15(8):544–7.
42. Hsu TW, Chu CS, Tsai SJ, Cheng CM, Su TP, Chen TJ, et al. Dengue Virus Infection and Risk of Parkinson’s Disease: A Nationwide Longitudinal Study. J Parkinsons Dis. 2022;12(2):679–87.

43. Vasanthapuram R, Hameed SKS, Desai A, Mani RS, Reddy V, Velayudhan A, et al. Dengue virus is an under-recognised causative agent of acute encephalitis syndrome (AES): Results from a four year AES surveillance study of *Japanese encephalitis* in selected states of India. *International journal of infectious diseases*. 2019;84(S):S19–24.
44. Alam A, Agarwal P, Jain A, Kalyan RK, Kumar R. Diagnostic Dilemma between Scrub Typhus Meningoencephalitis and Dengue Encephalopathy Resolved!-A Novel Prediction Score. Vol. 72, *Neurology India*. 2024. p. 1040–6.
45. Ai J, Xie Z, Liu G, Chen Z, Yang Y, Li Y, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis*. 14 de julho de 2017;17(1):494.
46. Mishra VK, Khan T, Jeet A, Prakash O, Chandrakanta, Srivastava AK, et al. Etiology of Meningoencephalitis in children aged less than 5 years. *Indian J Pathol Microbiol*. 1º de julho de 2024;67(3):576–80.
47. Pari H, Amalnath SD, Dhodapkar R. Guillain-Barre Syndrome and Antibodies to Arboviruses (Dengue, Chikungunya and Japanese Encephalitis): A Prospective Study of 95 Patients Form a Tertiary Care Centre in Southern India. *ANNALS OF INDIAN ACADEMY OF NEUROLOGY*. abril de 2022;25(2):203–6.
48. Domingues RB, Kuster GW, Onuki de Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia*. julho de 2006;26(7):879–82.
49. Verma R, Patil TB, Lalla R. Hypokalemic paralysis associated with dengue fever: Study from a tertiary centre in North India. *NEUROLOGY ASIA*. março de 2016;21(1):23–32.
50. Bastos M de S, Martins V do CA, Silva NL da, Jezine S, Pinto S, Aprigio V, et al. Importance of cerebrospinal fluid investigation during dengue infection in Brazilian Amazonia Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 10 de dezembro de 2018;114:e180450.
51. Chang SH, Chang R, Su CS, Wei JCC, Yip HT, Yang YC, et al. Incidence of dementia after dengue fever: Results of a longitudinal population-based study. *Int J Clin Pract*. agosto de 2021;75(8):e14318.
52. Tandale BV, Tomar SJ, Bondre VP, Sapkal GN, Damle RG, Narang R, et al. Infectious causes of acute encephalitis syndrome hospitalizations in Central India, 2018–20 [Internet]. Vol. 153, *Journal of Clinical Virology*. 2022.
53. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci*. 15 de abril de 2008;267(1–2):36–40.
54. Sahu R, Verma R, Jain A, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, et al. Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study. *Neurology*. 28 de outubro de 2014;83(18):1601–9.

55. Verma R, Sharma P, Garg RK, Atam V, Singh MK, Mehrotra HS. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India. *Annals of Indian Academy of Neurology*. dezembro de 2011;14(4):272–8.
56. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D. Neurological Manifestations of Dengue Fever. *Annals of Indian Academy of Neurology*. outubro de 2021;24(5):693–702.
57. Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci*. 15 de maio de 2006;244(1–2):117–22.
58. Lin HC, Chou HP, Chiang YC, Chang R, Chen YS, Juan YC. Neurological or Psychiatric Disorders After Dengue Fever. *JAMA Netw Open*. 1º de maio de 2024;7(5):e2410075.
59. Soares CN, Cabral-Castro M, Oliveira C, Faria LC, Peralta JM, Freitas MRG de, et al. Oligosymptomatic dengue infection: a potential cause of Guillain Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. junho de 2008;66(2A):234–7.
60. Phung NTN, Dinh QN, Trinh TH, Tran DT. Organ dysfunction in severe dengue among children in a Vietnamese hospital. Vol. 11, *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. p. 22–6.
61. Cunha e Silva Vieira MA, Nery Costa CH, Linhares A da C, Borba A de S, Henriques DF, Pinto da Silva EV, et al. Potential role of dengue virus, chikungunya virus and Zika virus in neurological diseases. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2018;113(11).
62. Suma R, Netravathi M, Gururaj G, Thomas PT, Singh B, Solomon T, et al. Profile of Acute Encephalitis Syndrome Patients from South India. Vol. 15, *Journal of Global Infectious Diseases*. 2023. p. 156–65.
63. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, Phuong NT, Poulsen A, Heegaard ED. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. Vol. 65, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001. p. 848–51.
64. Chien YW, Shih H I, Wang YP, Chi CY. Re-examination of the risk of dementia after dengue virus infection: A population-based cohort study. *Plos neglected tropical diseases*. dezembro de 2023;17(12).
65. Chien YW, Wang YP, Chi CY, Shih HI. Reinvestigation of the risk of stroke after dengue virus infection: A population-based cohort study. *J Infect Public Health*. setembro de 2023;16(9):1427–34.
66. Gautam S, Meena RK, Meena SC, Gautam B. Retrospective analysis of prognostic factors in dengue infected patients with intracranial bleed. *Surg Neurol Int*. 2016;7(Suppl 39):S935–9.
67. Soares CN, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, de Freitas MRG, Zalis M, Puccioni-Sohler M. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. *J Neurol Sci*. 15 de abril de 2011;303(1–2):75–9.

68. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. Vol. 9, *Tropical Medicine and International Health*. 2004. p. 1022–9.
69. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Risk factors for shock in children with dengue fever. Vol. 19, *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015. p. 661–4.
70. Li HM, Huang YK, Su YC, Kao CH. Risk of stroke in patients with dengue fever: a population-based cohort study. *CMAJ*. 12 de março de 2018;190(10):E285–90.
71. Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: predictors and outcome. *Seizure*. outubro de 2009;18(8):583–7.
72. Kalita J, Mani VE, Bhoi SK, Misra UK. Spectrum and outcome of acute infectious encephalitis/encephalopathy in an intensive care unit from India. Vol. 110, *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017. p. 141–8.
73. Misra UK, Kalita J. Spectrum of movement disorders in encephalitis. *J Neurol*. dezembro de 2010;257(12):2052–8.
74. Koshy JM, Joseph DM, John M, Mani A, Malhotra N, Abraham GM, et al. Spectrum of neurological manifestations in dengue virus infection in Northwest India. *Trop Doct*. outubro de 2012;42(4):191–4.
75. Bomfim de Lima EC, Montarroyos UR, Ferraz de Magalhaes JJ, Dimech GS, Lacerda HR. Survival analysis in non-congenital neurological disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil. *Revista do instituto de medicina tropical de São Paulo*. 2020;62.
76. Gora H, Smith S, Wilson I, Preston-Thomas A, Ramsamy N, Hanson J. The epidemiology and outcomes of central nervous system infections in Far North Queensland, tropical Australia; 2000-2019. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265410.
77. Bhardwaj A, Atam V, Sawlani KK, Himanshu D, Verma R, Verma SP. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker in Patients with Acute Encephalitis at a Tertiary Care Centre in Northern India. *J Assoc Physicians India*. abril de 2022;70(4):11–2.
78. Singhi S, Rungta N, Nallasamy K, Bhalla A, Peter JV, Chaudhary D, et al. Tropical fevers in Indian intensive care units: A prospective multicenter study. Vol. 21, *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2017. p. 811–8.
79. Neeraja M, Lakshmi V, Teja VD, Lavanya V, Priyanka EN, Subhada K, et al. Unusual and rare manifestations of dengue during a dengue outbreak in a tertiary care hospital in South India. *Archives of virology*. julho de 2014;159(7):1567–73.
80. Duangmala T, Lumbiganon P, Kosalaraksa P. Unusual clinical manifestations of dengue infection in children in a tertiary care hospital in northeast Thailand. *Asian biomedicine*. fevereiro de 2014;8(1):97–103.

81. Ngwe Tun MM, Muthugala R, Nabeshima T, Rajamanthri L, Jayawardana D, Attanayake S, et al. Unusual, neurological and severe dengue manifestations during the outbreak in Sri Lanka, 2017. *J Clin Virol.* abril de 2020;125:104304.
82. Misra UK, Kalita J, Phadke RV, Wadwekar V, Boruah DK, Srivastava A, et al. Usefulness of various MRI sequences in the diagnosis of viral encephalitis. *Acta Trop.* dezembro de 2010;116(3):206–11.
83. Chokephaibulkit K, Kankirawatana P, Apintanapong S, Pongthapisit V, Yoksan S, Kositanont U, et al. Viral etiologies of encephalitis in Thai children. *Pediatr Infect Dis J.* fevereiro de 2001;20(2):216–8.
84. Tan LV, Qui PT, Ha DQ, Hue NB, Bao LQ, Cam BV, et al. Viral Etiology of Encephalitis in Children in Southern Vietnam: Results of a One-Year Prospective Descriptive Study. *Plos neglected tropical diseases.* outubro de 2010;4(10).
85. Grijalva I, Grajales-Muñiz C, González-Bonilla C, Borja-Aburto VH, Paredes-Cruz M, Guerrero-Cantera J, et al. Zika and dengue but not chikungunya are associated with Guillain-Barré syndrome in Mexico: A case-control study. *PLoS Negl Trop Dis.* dezembro de 2020;14(12):e0008032.