

Os riscos neurológicos ocasionados pela infecção do vírus da Dengue, Zika, Chikungunya em adultos

Vinicius José da Silva Torres¹; Izadora de Oliveira Leite¹; Thawanny Francielly Lino de Oliveira¹; Beatriz Reis Teixeira¹; Ákylla Nathyelle Almeida Nunes¹; Mariana Figueiredo Guedes D'Amorim²; Liana da Silva Gomes²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Este estudo realiza uma revisão integrativa dos resultados de cinco artigos sobre as complicações neurológicas associadas às infecções por arbovírus transmitidos pelos vírus da Dengue, Zika e Chikungunya. Essas infecções são uma crescente preocupação na saúde pública global devido à sua disseminação e aos distúrbios neurológicos graves que podem causar. Essa mini revisão tem como objetivo analisar tais consequências neurológicas, como também destacar a importância da vigilância e do manejo clínico adequado para prevenir complicações graves. A metodologia utilizada neste estudo é uma revisão integrativa de literatura, seleção dos artigos seguiu critérios específicos de inclusão e exclusão, e a busca foi realizada em bases de dados científicas renomadas, utilizando descritores específicos combinados com operadores booleanos. Os resultados deste estudo mostram que as infecções por Dengue, Zika e Chikungunya podem levar a sérias complicações neurológicas, como encefalite, síndrome de Guillain-Barré e diversas neuropatias. O Zika vírus apresenta afinidade por células neurais, explicando danos tanto pré-natais quanto em adultos. Em infecções por Chikungunya e Dengue, altos níveis de neperiana no líquido cefalorraquidiano indicam resposta imunológica ativa. Em suma, apesar de não apresentar resultados clínicos evidentes da patologia neurológica, os estudos analisados demonstram que há indicadores fortemente ligados com estas complicações, tornando necessário uma rigorosa atenção aos estudos futuros sobre a temática e de um tratamento clínico adequado para melhorar os resultados para os pacientes.

Palavras-chave: complicações neurológicas; arbovírus; infecção.

INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKAV) e a Dengue (DENV), ambos transmitidos principalmente por mosquitos do gênero *Aedes*, representam sérias ameaças à saúde pública, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. Além da transmissão vetorial, o Zika pode ser passado de mãe para filho, por contato sexual, transfusão de sangue e transplante de órgãos. Desde a epidemia de Zika em 2015, observou-se um aumento na incidência da síndrome de Guillain-Barré e da microcefalia em recém-nascidos, destacando os graves impactos neurológicos dessa infecção^{1,3}.

Por outro lado, a dengue, apresenta quatro sorotipos virais, sendo os distúrbios neurológicos, como a síndrome de Guillain-Barré, observados em alguns casos. Complicações neurológicas pós-dengue incluem epilepsia, tremores, amnésia e outras condições que afetam o sistema nervoso central. Essas manifestações atípicas da doença reforçam a necessidade de uma compreensão mais aprofundada dos riscos neurológicos associados à dengue e ao Zika³.

A Chikungunya (CHIKV) é outra arbovirose transmitida pelo mosquito *Aedes*, que também pode causar complicações neurológicas, embora em menor frequência comparada ao Zika e à dengue. Manifestações neurológicas atípicas da Chikungunya incluem mielo neuropatia, encefalites, paralisia flácida e neuropatias. Embora menos evidenciadas em comparação com o Zika e a dengue, a Chikungunya também pode representar um risco significativo para o sistema nervoso central.

Diante desse contexto, a temática enfrenta um grande desafio de saúde global com importante enfoque em estudos relevantes. A pesquisa busca elucidar os riscos neurológicos dessas infecções em adultos, considerando as manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso central. Além disso, compreender esses riscos é crucial para orientar estratégias de vigilância, prevenção e manejo clínico eficazes, visando mitigar o impacto dessas arboviroses na saúde da população^{1,4,6}. Dessa forma, o objetivo desse estudo é compreender os riscos neurológicos ocasionados pela infecção do vírus da Dengue, Zika e Chikungunya em adultos.

METODOLOGIA

A exposta mini revisão integrativa de literatura teve como objetivo responder à questão norteadora: Quais os riscos neurológicos da contaminação do vírus da Dengue, Zika e Chikungunya em adultos? Os artigos escolhidos para promover o trabalho foram pesquisados na base de dados National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo Brasil), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Dengue”, “Neurológico”, “Zika Vírus”, “Vírus Chikungunya” e “Adultos” associados ao operador booleano “AND”. Seguindo este processo, foram encontrados 297 artigos em março de 2024, levando como consideração os critérios de inclusão: artigos originais, artigos gratuitos, e excluindo artigos do gênero: revisão de literatura e análise de ensaio clínico, como também trabalhos que não foram publicados nos últimos 5 anos. Dessa forma, foram selecionados 5 artigos com base na leitura dos seus títulos e resumos.

RESULTADOS

Nesta mini revisão integrativa será apresentado uma análise dos resultados expostos nos 5 artigos selecionados, segundo a metodologia aplicada e acerca do tema estabelecido. Além disso, é desenvolvido por meio do Quadro 1, um panorama geral das descrições instituídas nos trabalhos científicos determinantes, por conseguinte, foi possível observar a relação clínica das complicações neurológicas acarretadas pela arbovirose transmitida pelo vírus da Dengue, Zika e Chikungunya.

Primordialmente, observa-se que infecções por arbovírus emergentes constituem uma preocupação crescente na contemporânea saúde pública global, isso devido a sua ampla disseminação e aos severos distúrbios neurológicos e sistêmicos que essas doenças podem desencadear. De acordo com Lima o cenário brasileiro se destacou como uma área de particular interesse devido às epidemias recentes de dengue, Zika e Chikungunya, que resultaram em um aumento alarmante de casos de distúrbios neurológicos, como encefalite e síndrome de Guillain-Barré (GBS). Estudos epidemiológicos e clínicos têm documentado a associação dessas infecções com complicações neurológicas graves e taxas variáveis de mortalidade. No entanto, os desafios diagnósticos e o manejo clínico adequado dessas condições permanecem incompreendidos¹.

Ademais, em consonância com o estudo de Belaunzarán-Zamudio realizado no México analisando casos de pessoas contaminadas com Dengue/Zika vírus, durante surtos de Zika na América Latina e no Caribe, a incidência de GBS associada ao Zika tem sido relatada variando de 0,31 a 9,35 por 100.000 pessoas. Além da GBS, a infecção pelo ZIKV (Zika vírus) tem sido associada a outras doenças do sistema nervoso central e periférico, incluindo meningite, encefalite, meningoencefalite, mielite transversa, radiculite, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, encefalomielite desmielinizante aguda, neurite óptica, perda auditiva aguda e outras neuropatias cranianas e periféricas. Outro fator importante a ser destacado também nesse mesmo estudo, é a abordagem de que estudos e experimentos têm mostrado que o ZIKV possui uma afinidade por células progenitoras neurais humanas, o que pode explicar danos neurais pré-natais, como também, manifestações graves em adultos e bebês têm recebido considerável atenção devido à sua proeminência e ramificações, mas acredita-se que a infecção pelo ZIKV possa causar doença subclínica ou leve, que pode incluir comprometimento neuro cognitivo durante a infecção aguda ou a longo prazo².

Outrossim, apesar dos mecanismos precisos de como ocorre a neuro patogênese da dengue ainda serem desconhecidos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece oficialmente as manifestações neurológicas com sintomas e consequências advindas da dengue. Embora existam quatro sorotipos virais, denominados DENV1 e DENV4 (vírus da Dengue dos sorotipos 1 e 4) que pertencem à família *Flaviviridae*, e estima-se que quase 390 milhões de pessoas sejam infectadas pelo vírus da dengue a cada ano, apenas uma pequena porcentagem de pacientes infectados, entre 1% e 5%, desenvolve uma forma

grave de dengue³. Inclusive, acredita-se pela incidência dos casos, que os sorotipos DENV2 e DENV3 estejam relacionados mais fortemente com a expressão da dengue grave e consequentemente, de manifestações neurológicas, entretanto não há evidências que o ZIKAV esteja associado a essas ocorrências⁴.

Os efeitos dos vírus da Chikungunya (CHIKV) e da Dengue (DENV), destaca-se por suas complicações neurológicas e o papel dos biomarcadores inflamatórios, como a neopterina⁵. O estudo investigou três grupos com análises de líquido cefalorraquidiano (LCR). No grupo com manifestações neurológicas ligadas a arbovírus neuro invasivos, 6 pacientes tinham CHIKV e 6, DENV. A contagem celular e os níveis de proteína foram semelhantes entre o grupo arbovírus e o controle inflamatória, a maioria dos casos de DENV/CHIKV neuro invasivo ocorreu na fase aguda da doença, com níveis elevados de neopterina. Dessa forma, mostra-se que a análise desses biomarcadores no líquido cefalorraquidiano pode oferecer sinais valiosos sobre a resposta imunológica e auxiliar no diagnóstico precoce, fornecendo oportunidades para estratégias de tratamento mais direcionadas e melhores resultados clínicos⁴.

No estudo retrospectivo realizado na Índia por Kulkarni, foi conduzido em um hospital terciário privado na Índia entre 2014 e 2019, a investigação de pacientes com dengue e manifestações neurológicas. Dos 5.821 pacientes com dengue confirmada laboratorialmente, 154 (2,64%) apresentaram complicações neurológicas. Os resultados destacam uma série de manifestações neurológicas associadas à dengue, como convulsões e síncope, fornecendo insights importantes sobre a prevalência e os padrões de apresentação dessas complicações em pacientes com dengue. Portanto, fica evidente que estudos como estes analisados, proporcionam uma compreensão mais aprofundada das manifestações neurológicas não apenas da dengue, como também do Zika e Chikungunya ressaltando a importância de considerar essas complicações ao tratar pacientes com a doença, como também destacar a necessidade de uma vigilância cuidadosa e um manejo adequado desses pacientes para evitar complicações graves^{2,4,5}.

Quadro 1: Artigos incluídos na análise da mini revisão integrativa de literatura

AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Lia et al. (2020)	Analítico/Observacional	Comparar as características epidemiológicas, clínicas e neurológicas de pacientes com distúrbios neurológicos relacionados a arbovírus com aqueles de outras etiologias. Além disso, o estudo buscou avaliar as taxas de mortalidade e sobrevivência dos pacientes expostos a arbovírus em comparação com aqueles expostos a outras causas de distúrbios neurológicos.	O estudo mostrou que a maioria dos pacientes com distúrbios neurológicos em Pernambuco estava ligada a arbovírus, especialmente CHIKV, seguido por DENV e DENV/CHIKV, com maior mortalidade associada a essas infecções, especialmente em casos de coinfeção, e menor probabilidade de sobrevivência em comparação com outras causas de distúrbios neurológicos.	Em conclusão, o estudo destacou que distúrbios neurológicos relacionados a infecções por dengue, Chikungunya e Zika vírus aumentam a mortalidade e reduzem a sobrevivência dos pacientes. Dessa forma, é crucial fortalecer a vigilância e o manejo clínico em pacientes com essas infecções, especialmente aqueles com manifestações neurológicas, para evitar complicações graves e óbitos.
<i>Belaunzarán-Zamudio et al. (2021)</i>	Coorte/observacional	Explorar se o Zika acarreta sintomas subclínicos ou leves alterações cognitivas e estimar a frequência e duração comparadas com dengue e outras doenças agudas na região de Tapachula no México	Foi observado que a probabilidade de ter uma pontuação anormal no MoCA (pontuação de avaliação cognitiva de Montreal) foi mais expressiva em pacientes com Zika, em comparação com os pacientes com dengue ou outras doenças agudas não identificadas. Além disso, dos indivíduos analisados, os que apresentavam Zika e outras doenças agudas demonstraram memória menor do que os pacientes com dengue. O presente estudo mostrou que a diminuição na função cognitiva acontece, sobretudo, na forma aguda da doença e não forneceu evidências que a infecção por Zika cause alterações por mais tempo do que o período de infecção.	O estudo não fornece evidências clínicas que apoiam a hipótese de que Zika e dengue possam causar danos neurológicos que persistem para além da fase aguda da doença. Por outro lado, os efeitos na memória e outras funções cognitivas a longo prazo são possíveis.

Mello et al. (2020)	Retrospectivo e descritivo com um desenho transversal	Detectar a frequência do vírus da Dengue (DENV), do vírus Chikungunya (CHIKV) e do vírus Zika (ZIKV) em pacientes adultos com suspeita de infecção viral do Sistema Nervoso Central ou síndromes pós-infecciosas em pacientes que vivem no estado do Rio de Janeiro, Brasil.	O estudo analisou 36 amostras, em que 11 (31%) pacientes foram confirmados com arbovírus neuro invasivo. Em vista disso, das 11 análises, 5 casos estão relacionados pela infecção do vírus da Dengue e 6 casos pela infecção do vírus Chikungunya, além disso foi constatado que nenhuma amostra do vírus Zika gerou alguma enfermidade no sistema nervoso, haja vista que no período do estudo (julho de 2014 à julho de 2016), sua prevalência em adultos era baixa. Por fim, as complicações neurológicas geradas foram, encefalite (4 casos por DENV e 3 casos por CHIKV), síndrome de Guillain-Barré (1 caso por DENV e 1 caso por CHIKV), neurite óptica (1 caso por DENV), polineuropatia (1 caso por CHIKV) e mielite (1 caso por CHIKV). observação: Um caso de encefalite por DENV e o caso de mielite não foram confirmados.	Infere-se que a DENV e a CHIKV são uma causa frequente de infecções emergentes e reemergentes. Assim, é notório o aumento nos casos de complicações neurológicas associadas a essas arboviroses, sobretudo em países tropicais. Desse modo, o estudo também destaca a importância de se realizar testes moleculares e imunológicos combinados em Líquido Cefalorraquidiano/Soro para apoiar o diagnóstico de distúrbios neurológicos obtidos.
Kulkarni et al. (2021)	Retrospectivo	Relatar as complicações neurológicas em pacientes com dengue admitidos em um hospital terciário no oeste da Índia.	O estudo expõe que dos 5.821 pacientes analisados, 154 apresentaram manifestações neurológicas e aproximadamente 30% desses foram diagnosticados com encefalopatia por dengue. Ademais, 15,6% dos pacientes que expressaram sintomas neurológicos, desencadearam encefalite e anormalidades no líquido cefalorraquidiano foram observadas em exames, 11% foram agravados por convulsões agudas. Por fim, aproximadamente 27% desse público apresentou síncope.	No presente estudo foram observadas complicações neurológicas em 2,64% dos pacientes estudados, sendo encefalopatia, encefalite e síncope as manifestações mais recorrentes. Além disso, em menor proporção, foram observados casos de hemorragia intracraniana e desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré. Conclui-se que a dengue pode estar relacionada com as manifestações neurológicas em pacientes infectados por dengue grave.

Puccioni-Sohler et al. (2021)	Retrospectivo e transversal	Avaliar os biomarcadores neopte- rina e CXCL-10 em amostras de lí- quido cefalorraquidiano (LCR) para o diagnóstico de vírus Den- gue (DENV) e Chikungunya (CHIKV) neuro invasivos.	O estudo analisou amostras de líquido cefa- lorraquidiano (LCR) remanescentes de ro- tina de 12 pacientes com manifestações neu- rológicas associadas a arbovírus neuro inva- sivos (DENV/CHIKV), 20 casos com outras do- enças inflamatórias do sistema nervoso cen- tral (SNC) e exame de LCR de rotina anormal e 24 pacientes com doenças não inflamató- rias e exame de LCR de rotina normal. Dessa forma, observou-se que a presença de com- plicações neurológicas associadas à infecção por arbovírus consistiram em encefalite (6 amostras), síndrome de Guillain-Barré (2 amostras), mielite (2 amostras), espectro da neuro mielite óptica - NMOSD (1 amostra) e outra polineuropatia (1 amostra). Além disso, o diagnóstico de DENV/CHIKV foi reali- zado detectando o ácido nucleico viral por RT-PCR ou anticorpos IgM específicos no LCR e/ou soro. Por último, destacou-se que entre essas 12 pessoas do grupo arbovírus, 7 apresentaram pleocitose e 8, hiperprotei- norraquia.	Portanto, evidenciou-se que os bio- marcadores (CXCL-10 e neopte- rina) podem indicar se o vírus evoluirá para uma forma mais grave ou permane- cerá com sintomas leves. Logo, é im- prescindível analisar essas substân- cias em amostras de LCR, uma vez que elas são expressas em diversas células nervosas (células gliais, astrócitos, mi- cróglia). Assim, concluiu-se que os ca- sos de dengue grave apresentam uma maior concentração de neopte- rina e a presença de CXCL-10 no LCR mostrou maior sensibilidade e especificidade para infecção neuro invasiva por DENV/ CHIKV.
-------------------------------	-----------------------------	--	---	--

CONCLUSÃO

Conforme à análise dos artigos, existem riscos neurológicos associados à infecção pelo vírus da Dengue, Zika e Chikungunya, tais como encefalopatia, encefalite, síncope, desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré, dentre outras complicações. Observou-se também que grande parte das manifestações neurológicas foram presentes durante a fase aguda da doença, não perdurando para além dela, exceto os efeitos na memória e outras funções cognitivas que permaneceram após o período da infecção. Além disso, foi demonstrado que tais complicações implicaram no aumento da mortalidade e diminuição da sobrevivência dos pacientes e que a presença de biomarcadores como o CXCL-10 no LCR apresenta grande sensibilidade e especificidade para infecções neuro invasivas por DENV/CHIKV. No entanto, não houve consenso entre os estudos sobre qual infecção possui maior propensão aos riscos neurológicos, demonstrando, assim, a necessidade da continuação dos estudos nessa área.

REFERÊNCIAS

¹ LIMA, Elaine C. B. de *et al.* Survival analysis in non-congenital neurological disorders related to dengue, chikungunya and Zika virus infections in Northeast Brazil. **Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 69, n. 62, 2020. DOI: [10.1590/S1678-9946202062069](https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062069) [https://www.scielo.br/j/rim-bsp/a/bF8vsf7FSxdsRqJQRjS94rs/?lang=en. Acesso em 12 de mar de 2024]

² BELAUNZARÁN-ZAMUDIO, Pablo F. *et al.* Comparison of the Impact of Zika and Dengue Virus Infection, and Other Acute Illnesses of Unidentified Origin on Cognitive Functions in a Prospective Cohort in Chiapas Mexico. **Frontiers in Neurology**, v. 12, n 631801, 2021. DOI: [10.3389/fneur.2021.631801](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.631801). [Disponível em <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.631801/full> Acesso 12 de maio de 2024.]

³ MELLO, Cíntia da S. *et al.* Dengue and chikungunya infection in neurologic disorders from endemic areas in Brazil. **Neurology: Clinical Practice**, v. 10, n. 6, 2020. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000776. [Disponível em <https://www.neurology.org/doi/10.1212/CPJ.0000000000000776> Acesso 15 mar 2024.]

⁴ KURKARNI, Rahul.; PUJARI, Shripad.; GUPTA, Dulari. Neurological Manifestations of Dengue Fever. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 24, n. 5, 2021. DOI: 10.4103/aian.AIAN_157_21. [Disponível em: https://journals.lww.com/annalsofian/fulltext/2021/24050/neurological_manifestations_of_dengue_fever.8.aspx. Acesso 15 mar 2024.]

⁵ PUCCIONI-SOHLER, Marzia. *et al.* Neopterin and CXCL-10 in Cerebrospinal Fluid as Potential Biomarkers of Neuroinvasive Dengue and Chikungunya. **MDPI Pathogens**, v. 10, n. 12. DOI: 10.3390/pathogens10121626 [Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/12/1626> Acesso 12 mar 2024]

⁶ JUGPAL, Tejeshwar S. *et al.* Spectrum of findings on magnetic resonance imaging of the brain in patients with neurological manifestations of dengue fever. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 5, p. 285-290, 2019. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0048 [Disponível em <https://www.scielo.br/j/rb/a/ssrDmxzfZZT8fHDXjQX93qLc/?lang=en>. Acesso 17 abr 2024]

⁷ VIEIRA, Marcelo A. C. e S. *et al.* Potential role of dengue virus, chikungunya virus and Zika virus in neurological diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 11, 2019. DOI: 10.1590/0074-02760170538

[Disponível em <https://www.scielo.br/j/mioc/a/wY4q3vKctwzS7sZwbkZ7s6D/?lang=en>. Acesso 17 abr 2024]

⁸ SALOMÃO, Natália et al. Fatal Dengue Cases Reveal Brain Injury and Viral Replication in Brain-Resident Cells Associated with the Local Production of Pro-Inflammatory Mediators. **MDPI Viruses**, v. 12, n. 603, 2020. DOI: 10.3390/v1206060 [Disponível em <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/6/603>. Acesso 17 abr 2024]