

Manifestações neurológicas atípicas associadas à infecção pelo vírus da dengue

Camila Cristiane Silva Camelo¹, Clara Gontijo Camelo¹, Raquel Machado Soares¹, Karina Soares Loutfi²

RESUMO

Dengue é a arbovirose mais prevalente no mundo. Relatos de manifestações neurológicas aumentaram nos últimos anos com o conhecimento de que o vírus pode acometer o sistema neurológico de forma direta por meio de invasão viral ou indireta, com reações imunomediadas. Relatamos aqui dois casos de manifestações neurológicas raras associada à infecção por Dengue em pediatria: um Acidente Vascular Cerebral secundário a Vasculite por Dengue e uma Mielite por Dengue com alteração de imagem com padrão poliomielite-like. Apresentamos ainda revisão de literatura quanto às manifestações neurológicas da dengue.

Palavras-chave: Dengue. Manifestações Neurológicas. Poliomielite. Mielite. Vasculite. Acidente Vascular Cerebral.

1. Médica Formada em Neurologia Pediátrica pelo Hospital Infantil João Paulo II, Belo Horizonte.

2. Neurologista Pediátrica preceptora da residência em Neurologia Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II, Belo Horizonte.

ABSTRACT

Dengue is the most prevalent arbovirose in the world. Publications about neurological manifestations increased in the last years with the evidence that the virus can affect neurological system through direct or indirect viral invasion, with immunemediated reactions. We report here two cases of rare neurological manifestations associated with Dengue infection in pediatrics: a Cerebral Vascular Accident due to Dengue Vasculitis and a Dengue Myelitis with poliomyelitis-like pattern alterations. We also present here a literatura review on the neurological manifestations of Dengue.

Keywords: Dengue. Neurological manifestations. Poliomyelitis . Myelitis. Vasculitis Stroke.

Autor para correspondência: Camila Cristiane Silva Camelo
E-mail: camila-camelo@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, manifestações neurológicas associada à infecção pelo vírus da Dengue têm sido reconhecidas na literatura, sendo a grande maioria em forma de relatos ou série de casos. Dos quatro diferentes sorotipos associados à infecção - DENV 1,2,3 e 4-, os sorotipos DENV 2 e DENV 3 foram os mais associados às manifestações neurológicas.^{1,2,3,4,5} A incidência de manifestações neurológicas varia de 0,5 a 21%⁶, sendo as complicações de sistema nervoso periférico responsáveis por cerca de 4-5% e, usualmente, de ocorrência mais tardia quando comparadas ao sistema nervoso central.^{7,8} As complicações podem acometer o sistema nervoso central, como encefalite, encefalopatia, acidente vascular encefálico e mielite, ou o sistema nervoso periférico, como mialgia, síndrome de Guillain Barré, miosite, paralisia hipocalêmica, rabdomiólise e poliomielite-like. A patogênese destes distúrbios ainda é pouco entendida, entretanto, postula-se invasão direta do sistema nervoso central, reação autoimune e distúrbios metabólicos e/ou hemorrágicos como prováveis mecanismos. A maioria das manifestações ocorrem entre 2 e 30 dias após início dos sintomas, podendo ser durante a fase aguda da doença ou no período de convalescença. Muitos dos casos diagnosticados são em indivíduos que apresentaram infecção viral oligo ou mesmo assintomática, não sendo descrito em nenhum estudo o percentual de pacientes paucisintomáticos, haja vista que muitos destes pacientes não são submetidos a testes diagnósticos ou notificação devido à ausência de suspeição da doença.^{5,8,9,10}

Apresentamos aqui um relato de Acidente Vascular Encefálico (AVE) secundário a vasculite por Dengue e um relato de Poliomielite-like associado a infecção por dengue vírus. Trata-se de manifestações neurológicas pouco frequentes relacionadas à infecção por dengue vírus. Apresentamos ainda revisão de literatura de acometimento neurológico pela Dengue.

METODOLOGIA

Relatamos dois casos clínicos acompanhados no Hospital Infantil João Paulo II que apresentaram manifestações neurológicas atípicas relacionadas a infecção pelo vírus da Dengue. As informações foram obtidas por revisão de prontuário médico e à publicação dos dados foi autorizada por meio de termo de consentimento livre e esclarecido e submissão ao Núcleo de Ensino e Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), bem como cadastro na Plataforma Brasil. Foi realizada revisão de literatura por meio da plataforma Scielo e Pubmed de 2006 a 2018; tendo sido selecionados artigos de língua inglesa e portuguesa, com cruzamento dos descritores “Dengue”, “in children”, “neurological manifestations”, “neurological complications”.

RELATO DE CASO 1

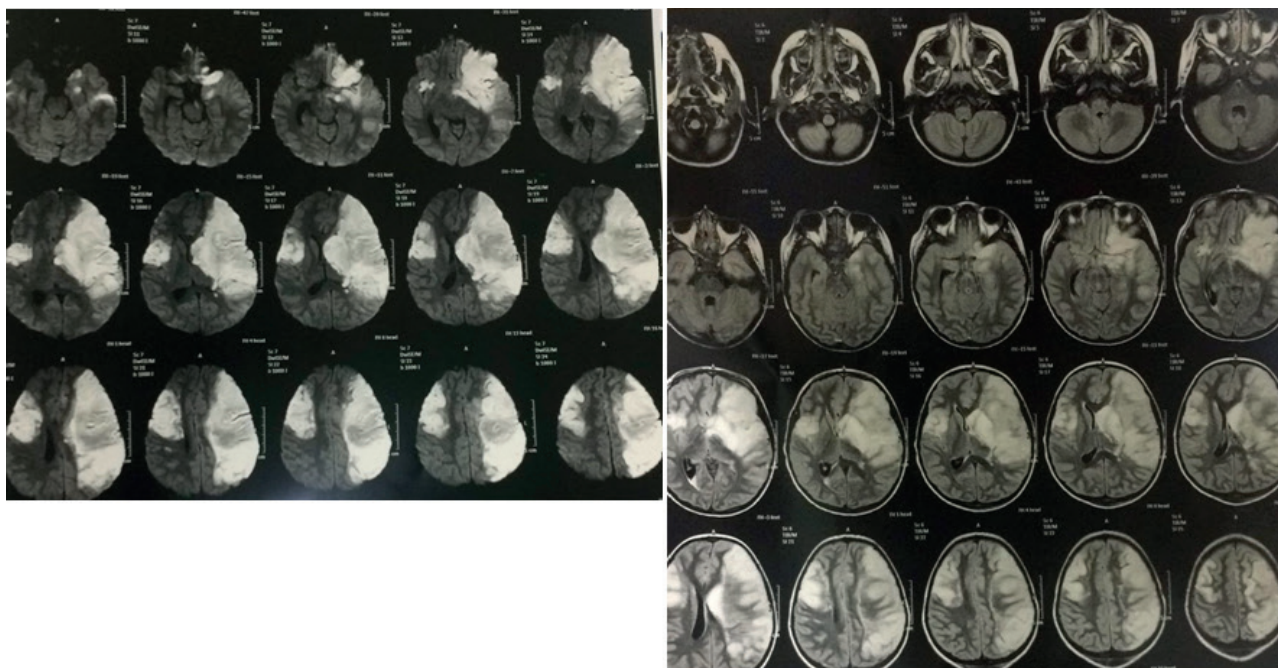
Paciente de 6 anos, sexo feminino, previamente hígida, internada em dezembro de 2016 no nosso serviço, apresentou quadro de febre, cefaleia, prostração e odinofagia, com posterior aparecimento de exantema micropapular em tronco

e membros, e infarto linfonodal associado a cervicalgia. No 10º dia de doença, apresentou rebaixamento do nível de consciência, além de presença de sinais meníngeos. Realizada punção lombar com liquor límpido, com 1 célula e 100% de linfócitos, glicorraquia de 64 mg/dL e proteinorraquia de 15mg/dl. Exames laboratoriais, evidenciaram aumento significativo de Proteína C reativa (213 mg/L) e teste rápido para Dengue negativo. Foram coletadas sorologias para as arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya, além de Citomegalovírus e Epstein Barr vírus. Não havia relato de vacinação recente ou de familiares com sintomas semelhantes no domicílio.

Seis dias após a admissão e onze dias após início dos sintomas, a criança necessitou ser transferida ao Centro de Terapia Intensiva do serviço devido a rebaixamento de nível de consciência, associado a hemiplegia à direita e paralisia facial central ipsilateral. Realizada Tomografia Computadorizada de Crânio de urgência, que não evidenciou alterações. Na Unidade de Terapia Intensiva, apresentou crises convulsivas, que foram controladas com administração de Fenitoína, Fenobarbital e Topiramato além de necessidade de Intubação orotraqueal e de Ventilação Mecânica. Realizada Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo, que evidenciou grande AVE Isquêmico, acometendo toda região de artéria cerebral média esquerda - tálamo, núcleos da base e região fronto-parieto-insular esquerda, e área menor de isquemia em região de artéria cerebral média direita, fronto insular direita. Devido à presença de efeito de massa, com desvio de linha média e sinais clínicos de Hipertensão Intracraniana mesmo com decúbito e elevação de cabeceira a 30 graus, solução salina a 3% e manitol, posteriormente foi necessário tratamento cirúrgico com craniectomia descompressiva. Angiografia cerebral não foi aventada devido gravidade do quadro na fase aguda.

Ao longo da internação, os exames laboratoriais revelaram sorologia ELISA para Dengue com IgM fortemente positivo e IgG negativo. Sorologias e Reação de Cadeia da Polimerase (PCR) para Zika e Chikungunya foram negativos. Foram descartados, através de exames laboratoriais e de imagem, doenças hematológicas, cardíacas e autoimunes que poderiam ser causa de acidente vascular isquêmico. Assim, foi feito diagnóstico de AVE isquêmico secundário a provável vasculite cerebral por Dengue, sendo optado pela realização de tratamento com pulsoterapia com Metilprednisolona (30 mg/Kg/dia) por 5 dias, seguido de corticoterapia oral com Prednisolona (1 mg/Kg/dia) por 2 semanas. A paciente apresentou melhora do nível de consciência, porém manteve afasia e hemiparesia espástica à direita. Atualmente, apresenta cranioplastia a esquerda, gastrostomizada e traqueostomizada, com bom contato com examinador, obedece a comandos, possui quadriparesia espástica pior em dimídio direito, faz uso de tutor e deambula sem apoio.

Figura 1: À direita: RNM de encéfalo na sequência difusão. À esquerda, RNM encéfalo na sequência FLAIR. Ambas evidenciam presença lesão extensa com restrição a difusão e hipersinal nas imagens, respectivamente, em território de artéria cerebral média, com acometimento de tálamo ipsilateral e efeito de massa com desvio de linha média. Além disso, observa-se presença de lesão parieto temporal direita.



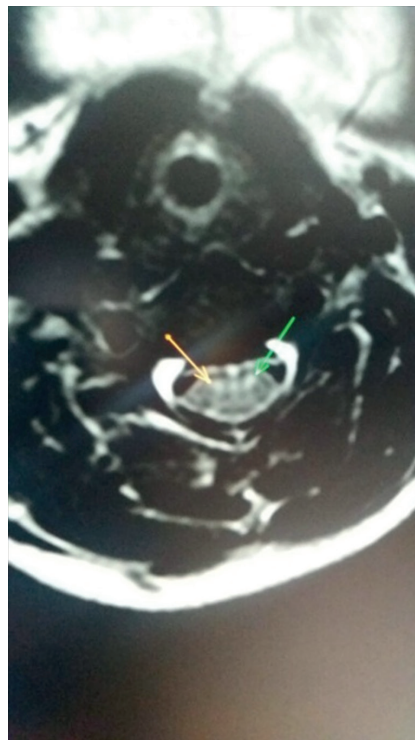
RELATO DE CASO 2

Paciente de 7 anos, sexo feminino, previamente hígida, internado em abril de 2017 em nosso serviço com relato de cefaleia, febre e parestesia do membro inferior direito. Dentro de 5 dias do início dos sintomas, apresentou rigidez de nuca, tetraparesia flácida assimétrica e acometimento de musculatura respiratória, sendo transferida ao nosso serviço com Hipótese Diagnóstica de Síndrome de Guillain Barré. Não havia relato de vacinação recente ou de familiares com sintomas semelhantes no domicílio. À admissão, intubada e iniciada Ventilação Mecânica, iniciados Ceftriaxona e Aciclovir. Realizada punção lombar e líquido com 108 células com 74% de linfócitos, 280 hemáceas, glicorraquia 62 mg/dL e proteinorraquia de 41 mg/dL, com lactato de 1,8 (dentro dos valores de referência do laboratório). Enviada amostra de líquido para análise de PCR para Herpes 1 e 2 e sorologia ELISA para arboviroses Dengue e Zika.

Devido a gravidade do caso e líquido inicialmente com pleocitose, a paciente recebeu tratamento para Encefalite Herpética e Meningite Bacteriana durante 2 semanas, porém sem resposta clínica, e o PCR para Herpes revelou-se posteriormente negativo. Diante da mantida gravidade do quadro e possibilidade de Síndrome de Guillain-Barre, recebeu tratamento com Imunoglobulina tendo apresentado resposta parcial, mantendo dependência de ventilação mecânica. Novo líquido foi realizado após 1 mês do início do quadro e revelou dissociação proteino-citológica, com 7 células com 85% de linfócitos, proteinorraquia de 409 mg/dl e glicorraquia de 58 mg/dl.

Diante da evolução clínica atípica, foi realizada Eletroencefalografia, a qual foi sugestiva de mielopatia cervical. A RNM de encéfalo revelou-se normal enquanto a RNM cervical evidenciou hipersinal no corno anterior da medula, com padrão semelhante a poliomielite, sugestiva de infecção viral. Simultaneamente, foi recebida a análise de sorologias ELISA em líquido, cujo resultado foi IgM positivo para Dengue. A sorologia ELISA para Dengue realizada no sangue apresentou IgM positivo e IgG negativo. Sorologia para Zika apresentou IgM positivo no sangue periférico e negativo no líquido e IgG negativo tanto em plasma quanto em líquido, caracterizando como provável reação cruzada em sangue periférico. Recebeu então pulsoterapia com Metilprednisolona por 5 dias (30mg/kg/dia), seguida de corticoterapia de manutenção com Prednisona 1mg/kg/dia durante 6 semanas. Traqueostomizada, conseguiu assumir padrão respiratório espontâneo em ar ambiente e apresentou ganhos motores. Atualmente, já realizada traqueoplastia, entretanto, persiste com déficit motor assimétrico e arreflexia em membro inferior direito, com necessidade de auxílio para deambulação.

Figura 2: À direita: RNM de medula espinhal em corte sagital ponderada em T2 evidenciando hipersinal em medula cervical. À esquerda: RNM de medula cervical em corte axial ponderada em T2 evidenciando hipersinal em topografia de corno anterior da medula (setas laranja e verde).



DISCUSSÃO

Dengue vírus, pertencente ao gênero *Flavivirus* e transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, é atualmente a arbovirose mais prevalente no mundo, amplamente espalhada nos países tropicais. Segundo os últimos dados da Organização Mundial da Saúde, a doença é endêmica em mais de 100 países e é responsável por 390 milhões de infecções por ano, sendo 96 milhões com manifestações clínicas. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, em 2017 foram notificados 251.711 casos e, no ano de 2018, até o presente estudo, a incidência correspondia a 15,5 casos por 100 mil habitantes.^{10,11}

A Infecção do Sistema Nervoso Central tem sido confirmada por meio de identificação de anticorpos contra dengue tipo Imunoglobulina M (dengue IgM), antígenos virais (NS1) ou vírus RNA por meio de reação de cadeia de polimerase (PCR), em pacientes com sintomas e sinais neurológicos. Durante infecção aguda primária, os anticorpos IgM podem ser identificados no plasma do paciente a partir do 5º dia de infecção até o 30-60 dias do início dos sintomas, com 92% de sensibilidade e 99% de especificidade. Os anticorpos imunoglobulina G (IgG), tem baixos títulos no início dos sintomas e ascendem lentamente a partir do final da primeira semana de doença. Durante uma infecção secundária, altos níveis de IgG são detectáveis e, em alguns casos, a IgM pode não se tornar positivo.⁵ Um indivíduo pode apresentar mais de uma infecção por dengue, com diferente sorotipo na infecção posterior e com possível gravidade devido ao fenômeno de aumento de anticorpo dependente e consequente aumento de replicação viral e piora de sintomas clínicos.

A detecção de antígeno NS1 também é usada para diagnóstico, e é positivo no plasma até o 14º dia de infecção, com sensibilidade e especificidade de 52 a 66% e 99 a 100%,

respectivamente. A técnica de PCR é considerado o método mais sensível para identificação do vírus, variando de 93 a 100%, entretanto, necessita ser realizada durante período de viremia. Ainda não existe um método padrão ouro para utilização no líquido cefalorraquidiano raquidiano (LCR). Durante uma clínica suspeita, além de excluir diagnósticos diferenciais, como infecções bacteriana e fúngicas, outras doenças virais e doenças reumatológicas e autoimunes, anticorpos dengue IgM e IgG devem ser realizados, pois a detecção do vírus da dengue pode ser feita mesmo em estágios precoces como após 5 a 7 dias de início dos sintomas neurológicos. No LCR, identificação de dengue IgM por meio da técnica ELISA tem especificidade de 97 a 100%, porém sensibilidade variável a depender do método utilizado. É importante ressaltar que o marcador IgG não é utilizado, já que positiva diante de infecção prévia e, diferentemente do IgM, pode ultrapassar a barreira hematoencefálica. O antígeno NS1 também possui alta especificidade (100%) e baixa sensibilidade no LCR. A técnica de PCR possui resultados muito variáveis a depender da cepa viral e do tempo de doença.^{2,5,8} Portanto, a identificação de um marcador sorológico pode confirmar a infecção, mas sua ausência não exclui o diagnóstico de dengue.

Poucos estudos quanto às alterações em neuroimagem estão disponíveis. Em um estudo brasileiro realizado por Jugpal TS *et al* 2017, foi relatado que Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é um método mais sensível que Tomografia Computadorizada (TC) de crânio para detecção de anormalidades encefálicas. As áreas comumente identificadas com alterações foram núcleos da base, tálamo, córtex cerebral, cerebelo e substância branca, com a maioria das lesões apresentado restrição a difusão por DWI, focos de

hemorragia na sequência SWI é mínimo realce ao contraste com gadolínio.¹²

Com relação aos relatos de casos apresentados acima, existem poucos relatos de AVE, tanto hemorrágicos quanto isquêmicos, associados à infecção por dengue, sendo a vasculite um evento extremamente raro com um caso publicado em 2018¹³ e apenas um caso de infecção descrita como poliomielite-like. Entre as causas gerais de AVE em pediatria, arteriopatia é tida como responsável por 53% dos casos. Arterite infecciosa de vasos intracranianos associado a coagulopatia tem sido sugerido como mecanismo fisiopatológico de AVE hemorrágico associado a dengue, enquanto meningovasculite imunomediada é tida como um dos mecanismos de AVE isquêmico nesta infecção.^{2,8,14} Como as Infecções virais podem aumentar o risco de AVE e o achado de infarto cerebral multifocal é a manifestação mais comum quando um exame de imagem identifica em um paciente, como o apresentado no caso 1, infecção sistêmica com isquemia cerebral, deve-se suspeitar de acometimento cerebrovascular.¹⁵ Uso de corticosteróide pode ser necessário em alguns casos, em especial nas complicações mediadas por sistema imunológico.¹³

No caso 1, devido a evolução para depressão do nível de consciência, crises convulsivas e déficit neurológico focal aventou-se inicialmente tratar-se de um caso de encefalite. Apesar de líquido normal não descartar quadro de Encefalite, pela gravidade e imagem em ressonância demonstrou que tratava-se de evento vascular isquêmico grave com evolução fulminante para Hipertensão Craniana.

No caso 2, as manifestações iniciais de febre, cefaleia e sinais meníngeos associadas a pleocitose líquórica também levaram à hipótese diagnóstica inicial de meningoencefalite aguda de origem viral, e por isso recebeu tratamento inicialmente com Aciclovir para Herpes virus, suspeita que foi descartada posteriormente. A evolução para um quadro de tetraparesia flácida com diminuição de reflexos osteotendinosos, com elevada gravidade, motivou o tratamento empírico para Síndrome de Guillain Barre. Entretanto, a fraqueza muscular assimétrica e o aumento de celularidade no líquido cefalorraquidiano na fase inicial bem como a ausência de resposta à imunoglobulina, associados aos achados eletroneuromiográficos e de imagem radiológica de coluna cervical identificou-se tratar de poliomielite-like. Como o espectro de manifestações neurológicas é amplo e variável, e os sintomas podem se sobrepor, a condução do caso foi bastante desafiadora até que se estabelecesse o diagnóstico correto.

Algumas infecções por flavivirus com encefalite japonesa são conhecidas por apresentar manifestação semelhante a poliomielite. Entretanto, até o ano de 2015, apenas um relato de caso associado a dengue havia sido feito. Em 2004, Kunishige M *et al.* relatou um caso de mielite com ausência de sinais de acometimento de neurônio motor superior e envolvimento persistente de neurônio motor inferior, com RNM de medula com anormalidade limitada à substância cinzenta e em topografia correspondente ao corno anterior da medula cervical e torácica alta semelhante à poliomielite, apesar de clínica pouco compatível com poliomielite, tal qual o nosso caso apresentado.^{3,7}

Revisando a literatura, encontramos que Encefalite e En-

cefalopatia são as apresentações neurológicas mais comuns da infecção por dengue.^{2,3,5,8,9,16,17} Dengue é primeira causa de encefalite com celularidade normal no líquido em 75% dos casos de meningite viral e encefalite nas regiões endêmicas. Apresentação clássica de encefalite inclui alteração do nível de consciência, cefaleia e crises convulsivas. Para diagnóstico associado a dengue, os critérios diagnósticos incluem: presença de febre; envolvimento cerebral agudo tal como alteração no nível de consciência ou personalidade e/ou convulsões e/ou déficit neurológico focal; anticorpo dengue IgM positivo ou antígeno NS1 positivo ou PCR para dengue positivo não líquido e/ou no plasma; e a exclusão de outras causas virais de encefalite e encefalopatia.^{2,5,8,17} Encefalopatia por Dengue pode se apresentar com prejuízo cognitivo, redução de sensibilidade, convulsões e alterações de comportamento e personalidade. O líquido não costuma evidenciar anormalidades.⁸ Encefalopatia hepática, hipoperfusão cerebral e/ou edema cerebral e sangramento intracraniano figuram dentre os possíveis mecanismos patogênicos. O achado de neuroimagem mais frequente é a alteração de sinal periventricular subcortical bilateral; no entanto, núcleos da base, tálamo, tronco cerebral, cerebelo e corpo caloso também podem ser afetados. Em 2016, Fong CY *et al.*, descreveram o primeiro caso de lesão reversível em esplênio com encefalite e encefalopatia leve, com alterações típicas na RNM e com boa evolução. Em 2017, Garg RK *et al.* relataram um caso de síndrome de encefalopatia posterior reversível normotensiva em um paciente com encefalopatia e alterações metabólicas, com ótima evolução. Meningite por dengue é uma rara manifestação.^{2,8,18}

Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) é caracterizada por doença inflamatória desmielinizante aguda, de curso geralmente monofásico, com envolvimento de substância branca e, na maioria de casos, desencadeado por agente infeccioso. Existem poucos estudos e relatos de casos associados a dengue. A maioria dos casos ocorreram durante a fase de recuperação de dengue não complicada. A patogênese é desconhecida, mas sugere-se haver reação de mimetismo molecular entre o patógeno e a mielina do hospedeiro. A análise de líquido pode revelar pleocitose com predomínio de linfócitos, discreto aumento de proteína e glicose normal. Os achados de neuroimagem são semelhantes aos de outras causas com áreas de desmielinização multifocais, com ou sem acometimento de substância cinzenta bem como o período de recuperação que varia entre 1 e 4 semanas.¹⁹ Tratamento empírico é feito com corticoides em doses altas.

Dengue seguida de mielite foi relatada em uma série de casos brasileira em 2014 com demonstração de sorologia IgM positiva associada a vários graus de defeitos motor, nível sensitivo e/ou disfunção autonômica aguda. Nível sensitivo torácico alto e sinais de acometimento do trato piramidal foram requeridos para diagnóstico de síndrome medular. Tal como na ADEM, a infecção foi tida como fator desencadeante para processo inflamatório imunomediado contra bainha de mielina, hipótese reforçada pelo intervalo observado entre a doença aguda e o início dos sintomas e a reversibilidade dos sintomas ao longo do seguimento - 95% dos casos associados a remissão das disfunções adquiridas.⁴

A Síndrome de Guillain-Barré é a manifestação neuromuscular mais comumente associada ao vírus da dengue. Alguns trabalhos relatam frequência de até 30% dentre os casos de dengue com acometimento neurológico. A apresentação

é semelhante à forma clássica com fraqueza simétrica ascendente associada a arreflexia profunda e dissociação albuminocitológica no líquido, com apresentação entre 3 dias a 6 semanas após infecção. A maioria dos pacientes não apresentava sintomas clássicos de dengue na fase aguda. Variantes descritas incluem polineuropatia desmielinizante aguda, formas axonais (neuropatia axonal motora e sensitivo motora) e síndrome de Miller-Fisher. A maioria dos casos relatados foram em crianças e a resposta a imunoglobulina foi excelente, sugerindo que a síndrome associada a dengue não difere das outras causas pós-infecciosas conhecidas.^{1,5,7,8,20} No diagnóstico diferencial de paralisia flácida aguda, em áreas endêmicas para dengue, deve-se incluir miosite e paralisia hipocalêmica. Ambas são desordens prevalentes no contexto de dengue, cursam com elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e fraqueza puramente motora e em graus variáveis. Entretanto a paralisia hipocalêmica responde prontamente a reposição de potássio e a miosite tem curso autolimitado.^{7,8}

Mialgia é relatada em cerca de 93% dos pacientes com dengue e é caracterizada por dor, sensibilidade e edema muscular leve associada a aumento de CPK. O quadro é frequentemente autolimitado. Finalmente, raros casos de neuropatia - fibular, ulnar, frênica - e plexopatia foram relatados.^{5,7,8}

CONCLUSÃO

A Dengue é um problema de saúde pública global e endêmica em diversos países. Epidemias continuam a ocorrer e com elas quadros clínicos atípicos que se tornam um desafio diagnóstico. Apenas nos últimos anos, quadros neurológicos durante a fase aguda da infecção e pós-infecciosos têm sido relatados e reconhecidos como consequência a infecção por dengue vírus. Em países endêmicos, a Dengue deve ser sempre aventada como possível hipótese causadora de síndromes infecciosas e pós-infecciosas.

REFERENCIAS

1. Boo YL, Aris MAM, Woon Chin P, Wan Sulaiman WA. Guillain-Barré syndrome complicating dengue fever: two case reports. *Tzu Chi Medical Journal* 2016 (28): 157-9.
2. Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Kumar N. Dengue encephalopathy: very unusual neuroimaging findings. *J Neurovirol*. 2017; published online: 17 July 2017.
3. Kunishige M, Mitsui T, Tan BH, Leong HN, Takasaki T, Kurane I, *et al*. Preferential gray matter involvement in dengue myelitis. *Neurology*. 2004; 63 (10)
4. Sousa AM, Alvarenga MP, Alavarega RMP. A Cluster of Transverse Myelitis Following Dengue Virus Infection in the Brazilian Amazon Region. *Tropical Medicine and Health* 2014; 42(3): 115-20.
5. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral- Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arq. Neuropsiquiatr*.2013; 71(9-B): 667-71.
6. Mehta M, Sharma PK, Garg RK. An uncommon complication of Dengue. *J stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018 Marc; 27(3): 46-7.
7. Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Malhotra KP. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurol India*. 2015;63(4):497-516.
8. Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological Manifestations of Dengue Infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017, 7:449.
9. Rajesh V, Kavita B, Mannan M, Amrit B. Rhombencephalitis associated with Dengue fever. *Jornal of Clinical Virology*. 2016; 78: 99-101
10. World Health Organization. Dengue control. [Acesso em: 18 nov 2018]. Disponível em <http://www.who.int>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, chikunguniya e febre pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 7 de 2018. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018;49.
12. Jugpal TS, Dixit R, Garg A, Gupta S, Jain V, Patel R, *et al*. Spectrum of findings on magnetic resonance imaging of the brain in patients with neurological manifestations of dengue fever. *Radiol Bras*. 2017;50(5):285-90.
13. Herath HMM, Hewavithana JS, De Silva CM, Kularathana OAR, Weerasinghe NP. Cerebral vasculitis and lateral rectus palsy- two rare central nervous system complications of dengue fever: two case reports and review of the literature. *J Med Case rep*.2018; 12 (1):100.
14. Nanda SK, Jayalakshmi S, Mohandas S. Pediatric Ischemic Stroke due to Dengue Vasculitis. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 570-2.
15. Shen G, Shen X, Pu W, Zhang G, Lerner A, *et al*. Imaging of cerebrovascular complications of infection. *Quant Imaging Med Surg*. 2018; 8(10): 1039-51.
16. Kamath SR, Ranjit S. Clinical Features Complications and Atypical Manifestations of Children with Severe forms of Dengue Hemorrhagic Fever in South India. *Indian J. Pediatr*. 2006; 73: 889-95.
17. Soares CN, Marzia OS. Diagnosis criteria of dengue encephalitis. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2014; 72:263.
18. Fong CY, Khine MK, Peter AB, Lim WK, Rozalli FI, Rahmat K. Mild encephalitis/ encephalopathy with reversible splenic lesion (MERS) due to dengue vírus. *J Clin Neurosci*. 2017;36: 73-5
19. Wan Sulaiman WA, Inche Mat LN, Hashim HZ, Hoo FK, Ching SM, Vasudevan R, *et al*. Acute disseminated encephalomyelitis in dengue viral infection. *J Clin Neurosci*. 2017; 43:25-31.
20. Hasliza AH, Tohid H, Loh KY, Santhi P. Post dengue neurological complication. *Malays Fam Physician*. 2015; 10(2); 49-51.
21. Baheti G, Mehta V, Ramchandanim M, Ghosh GC. Dengue fever with encephalitis: a rare phenomenon. *BMJ Case Reports* 2018:15
22. Bordini CA, Valença MM. Post- Dengue New Daily Persistent Headache. *Headache* 2017: 1.
23. MO Z, Dong Y, Chen X, Yao H, Zhang B. Acute transverse myelitis and subacute thyroiditis associated with dengue viral infection: A case report and literatura

- review. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016; 12: 2331-5
24. Razek AAKA, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging Spectrum of CNS Vasculitis. *RadioGraphics* 2014; 34 (4): 873-94.
 25. Saini L, Chakrabarty B, Pastel H, Israni A, Kumar A, Gulati S. Dengue fever triggering hemiconvulsion hemiplegia epilepsy in a child. *Neurol India* 2017; 65:636-8.