

DIAGNÓSTICO DAS ENCEFALITES VIRAIS: CRITÉRIOS CLÍNICOS DE RELEVÂNCIA

DIAGNOSIS OF VIRAL ENCEPHALITIS: CLINICALLY RELEVANT CRITERIA

DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS VIRAL: CRITÉRIOS CLÍNICAMENTE RELEVANTES

 10.56238/MedCientifica-123

Ana Clara da Costa Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC)

César Meneghetti Baratto

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Iza Leny Leite dos Santos

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

Clarice Vitória Soeiro Carreira

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

Tainara do Nascimento Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Maria Clara Holanda Dumaresq

Bacharel em Medicina

Instituição: Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Tainá Crisóstomo Nunes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)

Gabriel de Abreu Macêdo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)

RESUMO

A encefalite é uma doença de incidência global, caracterizada por uma inflamação aguda no cérebro, mais especificamente nas meninges e no parênquima cerebral, e apesar de suas causas nem sempre serem conhecidas, sabe-se que até 50% dos casos ocorrem devido agentes virais, também chamados



de vírus neurotrópicos, responsáveis por ocasionar as Encefalites Virais (EV). Estas são patologias com alta taxa de mortalidade, possuindo sintomas que podem variar desde um quadro inespecífico até um estado de disfunção neurológica grave, tornando o diagnóstico desafiador. Neste trabalho de revisão bibliográfica narrativa, o objetivo foi sintetizar e analisar as evidências científicas mais recentes relacionadas aos critérios diagnósticos e clínicos das EV. Para isso, realizou-se uma busca na base de dados PubMed, utilizando os descritores: “Viral Encephalitis” e “Dianosis”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis integralmente e redigidos no idioma inglês, que abordassem de forma direta o tema. Ademais, os estudos demonstraram que os principais critérios de diagnóstico para a EV são: análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) utilizando o método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para a detecção do material genético viral, além do uso de marcadores de dano neuronal e monitoramento do estado imunológico do paciente para verificar se houve agravos ou evolução da doença após o tratamento. Além disso, os dados analisados revelaram que os principais critérios clínicos para a suspeita de EV são: febre, cefaleia e alteração do estado mental, frequentemente acompanhados de déficits neurológicos focais e crises convulsivas. Portanto, a associação das manifestações clínicas somada à investigações diagnósticas específicas e ao acompanhamento da situação imunológica do paciente são ferramentas fundamentais para executar uma conduta terapêutica adequada.

Palavras-chave: Encefalite. Encefalites Virais. Vírus Neurotrópicos. Critérios Diagnóstico. Critérios Clínicos.

ABSTRACT

Encephalitis is a disease of global incidence, characterized by acute inflammation of the brain, more specifically in the meninges and cerebral parenchyma. Although its causes are not always known, it is known that up to 50% of cases are due to viral agents, also called neurotropic viruses, responsible for causing Viral Encephalitis (VE). These are pathologies with a high mortality rate, possessing symptoms that can vary from a nonspecific presentation to a state of severe neurological dysfunction, making diagnosis challenging. In this narrative literature review, the objective was to synthesize and analyze the most recent scientific evidence related to the diagnostic and clinical criteria of VE. To this end, a search was conducted in the PubMed database using the descriptors: "Viral Encephalitis" and "Dianosis", combined using the Boolean operators AND and OR, according to the terminology of Medical Subject Headings (MeSH). The inclusion criteria were: articles published in the last 5 years, available in full and written in English, that directly addressed the topic. Furthermore, the studies demonstrated that the main diagnostic criteria for VE are: analysis of cerebrospinal fluid (CSF) using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method for the detection of viral genetic material, in addition to the use of neuronal damage markers and monitoring of the patient's immune status to verify if there were any worsening or progression of the disease after treatment. In addition, the analyzed data revealed that the main clinical criteria for suspected VE are: fever, headache, and altered mental status, frequently accompanied by focal neurological deficits and seizures. Therefore, the association of clinical manifestations combined with specific diagnostic investigations and monitoring of the patient's immune status are fundamental tools for implementing an appropriate therapeutic approach.

Keywords: Encephalitis. Viral Encephalitis. Neurotropic Viruses. Diagnostic Criteria. Clinical Criteria.

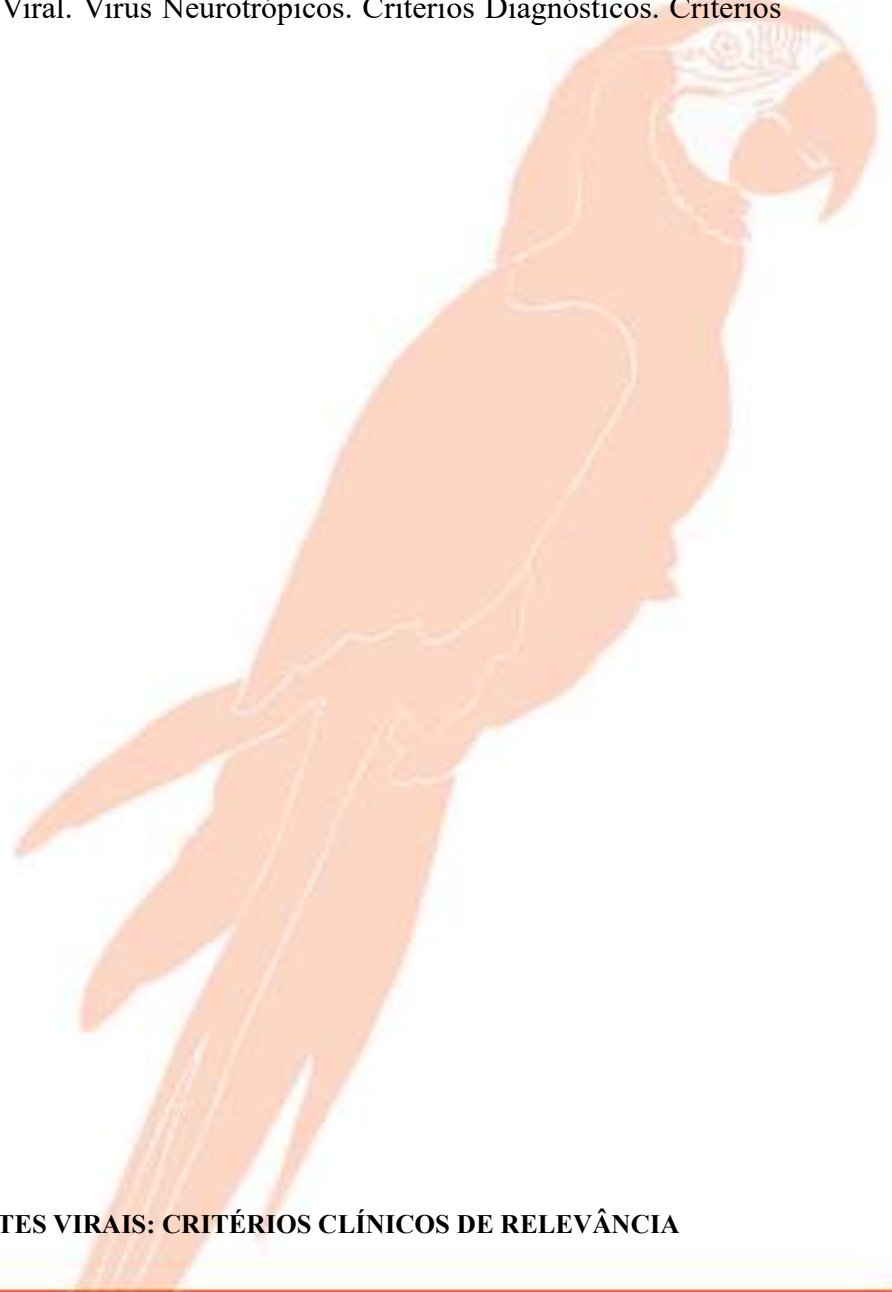
RESUMEN

La encefalitis es una enfermedad de incidencia global, caracterizada por inflamación aguda del cerebro, más específicamente en las meninges y el parénquima cerebral. Aunque sus causas no siempre se conocen, se sabe que hasta el 50% de los casos se deben a agentes virales, también llamados virus



neurotrópicos, responsables de causar encefalitis viral (EV). Estas son patologías con una alta tasa de mortalidad, que presentan síntomas que pueden variar desde una presentación inespecífica hasta un estado de disfunción neurológica grave, lo que dificulta el diagnóstico. En esta revisión narrativa de la literatura, el objetivo fue sintetizar y analizar la evidencia científica más reciente relacionada con los criterios diagnósticos y clínicos de la EV. Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed utilizando los descriptores: "Encefalitis viral" y "Dianosis", combinados mediante los operadores booleanos AND y OR, según la terminología de los Medical Subject Headings (MeSH). Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados en los últimos 5 años, disponibles en su totalidad y escritos en inglés, que abordaran directamente el tema. Además, los estudios demostraron que los principales criterios diagnósticos para la encefalitis viral (EV) son: el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de material genético viral, además del uso de marcadores de daño neuronal y el seguimiento del estado inmunológico del paciente para verificar si hubo empeoramiento o progresión de la enfermedad tras el tratamiento. Asimismo, los datos analizados revelaron que los principales criterios clínicos para la sospecha de EV son: fiebre, cefalea y alteración del estado mental, frecuentemente acompañados de déficits neurológicos focales y convulsiones. Por lo tanto, la asociación de manifestaciones clínicas con investigaciones diagnósticas específicas y el seguimiento del estado inmunológico del paciente son herramientas fundamentales para implementar un enfoque terapéutico adecuado.

Palabras clave: Encefalitis. Encefalitis Viral. Virus Neurotrópicos. Criterios Diagnósticos. Criterios Clínicos.





1 INTRODUÇÃO

A encefalite viral (EV) é uma condição inflamatória grave do parênquima cerebral, frequentemente associada ao envolvimento das meninges, que impõe um fardo significativo à saúde pública global devido às suas elevadas taxas de mortalidade e morbidade (Yang et al., 2023). Entre os diversos agentes etiológicos, o vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) destaca-se como a principal causa de encefalite esporádica não epidêmica no mundo desenvolvido (Cleaver et al., 2024). A patogênese dessas infecções envolve mecanismos complexos de neuroinvasão, onde o vírus atravessa barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica (BHE) ou a barreira meníngea, para desencadear uma resposta imune exacerbada e danos neuronais diretos (Yang et al., 2023).

O diagnóstico precoce e preciso da EV permanece um desafio clínico, dada a diversidade de apresentações e a possibilidade de sequelas neurológicas permanentes, mesmo após a instituição da terapia antiviral (Rybak-Wolf et al., 2023). Além da ação viral direta, evidências recentes sublinham o papel da imunidade inata, mediada por receptores de reconhecimento de padrões como os receptores *Toll-like* (TLRs), e de processos de morte celular não apoptótica, como a ferroptose, na progressão da doença (Gern et al., 2021; Xu et al., 2024). Adicionalmente, o reconhecimento da autoimunidade pós-viral, como a encefalite por anticorpos anti-receptor de NMDA após infecção por HSV, introduz uma nova camada de complexidade ao espectro diagnóstico (Cleaver et al., 2024).

Frequentemente, as infecções virais se iniciam onde ocorre uma falha nas células de defesa do tecido epitelial que são responsáveis por compor uma barreira física entre o agente e o lúmen dos vasos sanguíneos, caso a infecção não seja resolvida em primeira instância, o vírus pode se espalhar posteriormente para o interior. (Koyuncu et al., 2013).

O SNÁlica que, concomitantemente com a presença singular de vasos linfáticos intracranC possui uma barreira de defesa hematoencefianos, tornam o sistema nervoso extremamente difícil de ser invadido, garantindo a homeostasia do sistema nervoso central (Daneman & Prat, 2015). Porém há alguns vírus que conseguem ultrapassar as barreiras por várias estratégias.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica narrativa, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências científicas mais recentes relacionadas aos critérios diagnósticos e clínicos das encefalites virais. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Viral Encephalitis" e "Diagnosis", combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis integralmente e redigidos no idioma inglês, que abordassem de forma direta o tema. Excluíram-se estudos que não apresentavam relação direta com o tema central, publicações duplicadas, revisões narrativas com baixo rigor metodológico



e artigos não indexados na base de dados utilizada. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida pela avaliação dos textos completos para confirmar relevância. As informações extraídas foram organizadas de forma descritiva.

3 RESULTADOS

Os critérios clínicos fundamentais para a suspeição de EV incluem a presença de febre, cefaleia e alteração do estado mental, frequentemente acompanhadas de déficits neurológicos focais ou crises convulsivas (Cleaver et al., 2024; Yang et al., 2023). No caso específico da encefalite por HSV-1, a inflamação é predominantemente localizada nos lobos temporais, o que pode ser visualizado por meio de exames de imagem avançados (Cleaver et al., 2024). Contudo, mesmo com o tratamento padrão com aciclovir, a integridade do tecido neuronal e as funções celulares podem ser severamente comprometidas por fatores inflamatórios secundários, como a ativação do fator de necrose tumoral (TNF) (Rybak-Wolf et al., 2023).

Além dos métodos convencionais, estudos recentes têm destacado o papel de técnicas de neuroimagem funcional e eletrofisiologia na complementação diagnóstica da encefalite viral. Alterações detectadas por eletroencefalograma (EEG), como lentificação difusa ou atividade epileptiforme focal, podem preceder achados estruturais mais evidentes, contribuindo para a suspeita clínica precoce. Paralelamente, a ressonância magnética com sequências avançadas, como difusão e FLAIR, tem demonstrado maior sensibilidade na detecção de lesões iniciais, especialmente em regiões límbicas, mesmo quando o LCR ainda apresenta alterações discretas. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem multimodal para aumentar a acurácia diagnóstica nos estágios iniciais da doença (CLEAVER et al., 2024; YANG et al., 2023).

A investigação diagnóstica moderna baseia-se na análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) via Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção do DNA/RNA viral, além da avaliação de biomarcadores de dano neuronal (Cleaver et al., 2024). No entanto, o diagnóstico deve considerar a variabilidade dos agentes etiológicos, que incluem desde vírus transmitidos por mosquitos, como o vírus da Febre do Vale do Rift (RVFV), até vírus neurotrópicos emergentes (Wilson & McElroy, 2024; Yang et al., 2023). A ferroptose, uma forma de morte celular dependente de ferro e caracterizada por peroxidação lipídica, foi identificada como um marcador de progressão da encefalite por HSV-1, contribuindo para a neuroinflamação e a gravidade dos sintomas clínicos (Xu et al., 2024).

A resposta imune do hospedeiro também fornece pistas diagnósticas e prognósticas essenciais. A sinalização via TLRs é crucial para a defesa inicial, e defeitos genéticos nessas vias estão associados a uma maior susceptibilidade a encefalites herpéticas graves (Gern et al., 2021). Além disso, o diagnóstico deve estar atento à evolução temporal da doença; a persistência ou o ressurgimento de sintomas neurológicos após a fase aguda pode indicar o desenvolvimento de encefalite autoimune pós-



viral, mediada pela produção de autoanticorpos desencadeada pela lise celular e liberação de antígenos neuronais durante a infecção ativa (Cleaver et al., 2024).

A hegemonia de vírus neurotrópicos de RNA é atribuída à sua alta mutabilidade, o que garante aos vírus novas maneiras de infectar e se locomover pelos nervos periféricos (Li et al., 2022). Além disso, estudos mostram que a infecção por vírus neurotrópicos deteriora a função dos vasos linfáticos meníngeos, causando problemas na homeostase do sistema nervoso e assim elevando a possibilidade dessa população infectada desenvolver doenças neurodegenerativas (Da Mesquita et al., 2018).

4 DISCUSSÃO

A análise integrada dos achados evidencia que a encefalite viral deve ser compreendida não apenas como uma infecção aguda, mas como um processo dinâmico que envolve múltiplas fases patológicas. Nesse contexto, a interação entre dano viral direto e resposta inflamatória exacerbada parece ser determinante para a extensão da lesão cerebral. Essa perspectiva amplia a discussão sobre estratégias terapêuticas, indicando que abordagens combinadas, que incluam tanto antivirais quanto moduladores da resposta imune, podem representar um caminho promissor, embora ainda careçam de validação em estudos clínicos robustos (RYBAK-WOLF et al., 2023; HODZIC et al., 2023).

Adicionalmente, a variabilidade etiológica e fisiopatológica das encefalites virais impõe desafios significativos à padronização de protocolos clínicos. A ausência de terapias específicas para grande parte dos vírus neurotrópicos reforça a importância de medidas de suporte e monitorização intensiva, especialmente em unidades de terapia intensiva. Nesse cenário, a prática clínica exige uma abordagem individualizada, baseada na evolução clínica e nos achados laboratoriais e de imagem. A incorporação de novos biomarcadores e a melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos podem, futuramente, permitir intervenções mais direcionadas e eficazes, reduzindo a morbidade associada à doença (WILSON; MCELROY, 2024; YANG et al., 2023).

A integração de critérios clínicos, laboratoriais e de imagem é imperativa para o manejo adequado da EV. A discussão atual enfatiza que o tratamento puramente antiviral pode não ser suficiente para prevenir danos estruturais permanentes no neuroepitélio e nos processos neuronais (Rybak-Wolf et al., 2023). Por essa razão, o uso de corticosteroides adjuvantes tem sido explorado como estratégia para mitigar a resposta inflamatória deletéria, embora sua eficácia absoluta e os protocolos de administração ainda apresentem evidências limitadas e exijam cautela na prática clínica (Hodzic et al., 2023).

A compreensão dos determinantes genéticos e da imunobiologia da infecção permite uma estratificação de risco mais refinada. Por exemplo, a via de inoculação e a genética do hospedeiro influenciam drasticamente a patogênese em modelos de encefalite por RVFV, sugerindo que o diagnóstico clínico deve ser contextualizado pela epidemiologia e possíveis rotas de exposição (Wilson



& McElroy, 2024). Por fim, o reconhecimento de novos paradigmas patológicos, como a ferroptose induzida pelo vírus e a autoimunidade secundária, aponta para a necessidade de protocolos diagnósticos que transcendam a simples identificação do patógeno, focando também no estado inflamatório e imunológico do sistema nervoso central (Xu et al., 2024; Cleaver et al., 2024).

A compreensão da encefalite viral transcende a simples replicação do patógeno, envolvendo uma complexa interação com a resposta imune do hospedeiro, que frequentemente assume um papel duplo, tanto protetor quanto patológico (Yang et al., 2023). A defesa inicial contra vírus neurotrópicos é mediada pela imunidade inata, com destaque para a ativação de receptores Toll-like (TLRs), sendo que defeitos genéticos nessas vias podem aumentar a suscetibilidade a encefalites herpéticas graves (Gern et al., 2021). Contudo, a resposta inflamatória desencadeada, incluindo a ativação do fator de necrose tumoral (TNF), pode persistir e causar danos neuronais significativos mesmo após a supressão da replicação viral com antivirais como o aciclovir (Rybak-Wolf et al., 2023). Essa neuroinflamação persistente pode levar a sequelas neurológicas graves e ao desenvolvimento de autoimunidade pós-viral, como a encefalite por anticorpos anti-receptor de NMDA, que adiciona uma nova camada de complexidade ao manejo clínico (Cleaver et al., 2024).

5 CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce e preciso da Encefalite Viral (EV) é um desafio clínico urgente, dada a sua elevada morbidade e mortalidade global, sendo os vírus neurotrópicos (incluindo o HSV-1) os principais agentes etiológicos. A suspeita clínica baseia-se primariamente na tríade de febre, cefaleia e alteração do estado mental, frequentemente acompanhada de crises convulsivas ou déficits neurológicos focais.

A investigação diagnóstica moderna exige uma abordagem multimodal e integrada. O pilar laboratorial é a análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção do material genético viral. Esse processo é complementado pelo uso de neuroimagem avançada (como a ressonância magnética) e eletroencefalograma (EEG) para identificar precocemente lesões estruturais e alterações funcionais, particularmente a inflamação predominante nos lobos temporais em casos de encefalite por HSV-1.

Os achados revelam que a patologia transcende a replicação viral, sendo intrinsecamente ligada a uma complexa resposta imune e neuroinflamatória. Fatores como a disfunção da sinalização via receptores *Toll-like* (TLRs), a ação deletéria de citocinas inflamatórias (como o TNF e a IL-6), e a ferroptose induzida pelo vírus contribuem para o dano neuronal persistente e um prognóstico negativo. Adicionalmente, a atenção deve ser redobrada para a possibilidade de desenvolvimento de autoimunidade pós-viral, como a encefalite por anticorpos anti-receptor de NMDA.



Em suma, a eficácia do manejo clínico depende da integração dos critérios clínicos com investigações diagnósticas específicas, biomarcadores de dano neuronal e monitoramento contínuo do estado imunológico do paciente. Essa perspectiva reforça a necessidade de protocolos terapêuticos que considerem abordagens combinadas, que vão além dos antivirais (como o aciclovir), explorando cautelosamente o uso de moduladores da resposta imune, como os corticosteroides, a fim de mitigar a lesão estrutural e funcional permanente no sistema nervoso central.





REFERÊNCIAS

CLEAVER, J. et al. The immunobiology of herpes simplex virus encephalitis and post-viral autoimmunity. *Brain*, v. 147, n. 4, p. 1130-1148, 2024.

GERN, O. L. et al. Toll-like Receptors in Viral Encephalitis. *Viruses*, v. 13, n. 10, p. 2065, 2021.

HODZIC, E. et al. Steroids for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, v. 270, p. 3603-3615, 2023.

RYBAK-WOLF, A. et al. Modelling viral encephalitis caused by herpes simplex virus 1 infection in cerebral organoids. *Nature Microbiology*, v. 8, p. 1252-1266, 2023.

WILSON, L. R.; MCELROY, A. K. Rift Valley Fever Virus Encephalitis: Viral and Host Determinants of Pathogenesis. *Annual Review of Virology*, v. 11, p. 309-325, 2024.

XU, X-Q. et al. Herpes Simplex Virus 1-Induced Ferroptosis Contributes to Viral Encephalitis. *mBio*, v. 15, n. 1, p. e02349-23, 2024.

YANG, D. et al. Advances in viral encephalitis: Viral transmission, host immunity, and experimental animal models. *Zoological Research*, v. 44, n. 3, p. 525-542, 2023.

