

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós- Graduação em Saúde da Criança e do adolescente

Leticia Castro de Lacerda Gontijo

ETIOLOGIA DAS MENINGOENCEFALITES VIRÓTICAS

Prevalência de casos em crianças internadas no Centro Geral de Pediatria,

2004 a 2005.

Belo Horizonte

2007

Letícia Castro de Lacerda Gontijo

**ETIOLOGIA DAS MENINGOENCEFALITES VIRÓTICAS:
Prevalência de casos em crianças internadas no Centro Geral de Pediatria,
2004 a 2005.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre em Pediatria

Orientadora: Profa. Heliane Brant Machado Freire

Belo Horizonte
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Gontijo, Leticia Castro de Lacerda.

G641e Etiologia das Meningoencefalites Viroticas [recurso eletrônico]: prevalência de casos em crianças internadas no Centro Geral de Pediatria 2004-2005. / Leticia Castro de Lacerda Gontijo. - - Belo Horizonte: 2007.

136f.: il.

Formato:

PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Heliane Brant Machado

Freire. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9939



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **LETÍCIA CASTRO DE LACERDA GONTIJO**, nº de registro 2004211428. Às treze horas e trinta minutos do dia **doze de fevereiro de dois mil e sete**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **“ETIOLOGIA DAS MENINGOENCEFALITES VIRÓTICAS: PREVALÊNCIA DE CASOS EM CRIANÇAS INTERNADAS NO CENTRO GERAL DE PEDIATRIA, 2004 A 2005”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Heliane Brant Machado Freire, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Heliane Brant Machado Freire/ orientadora
Profa. Maria Célia Cervi
Profa. Regina Lunardi Rocha

Instituição: UFMG
Instituição: FMRP/USP
Instituição: UFMG

Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado

Pelas indicações a candidata foi considerada aprovada.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 12 de fevereiro de 2007.

Profa. Heliane Brant Machado Freire/ orientadora Heliane Freire
Profa. Maria Célia Cervi Maria Célia Cervi
Profa. Regina Lunardi Rocha Regina
Prof. Joel Alves Lamounier (Coordenador) Joel

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e o carimbo do Coordenador.

Dedico este trabalho, especialmente às crianças participantes e aos familiares das mesmas sem as quais este estudo não aconteceria; aos profissionais do Centro Geral de Pediatria que colaboraram muito para que o trabalho fosse concluído.

A Deus pela vida, força de vontade e perseverança para continuar nos momentos de grandes obstáculos.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Dra. Heliane Brant Machado Freire que me inspirou, orientou e incentivou na construção deste trabalho.

Agradeço a todos os profissionais do Centro Geral de Pediatria, em especial à Flávia , pela ajuda durante a coleta dos dados.

Agradeço ao Dr. Edson Elias da Silva , colaborador deste estudo, responsável pelo Departamento de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), cujo esforço, boa vontade e competência foram imprescindíveis para que o trabalho se concretizasse.

Em especial, às minhas colaboradoras e amigas: Dra. Talitah Michel Sanchez Candiani e Dra. Maria Amélia de Souza, que colaboraram muito para a conclusão desta tese.

À minha família, obrigada pelo estímulo e em especial, ao meu pai e à minha mãe que sempre me incentivaram e apoiaram em tudo, sendo grandes exemplos de vida e amor para mim.

Ao meu marido, Ricardo, pelo amor, companheirismo, dedicação, cumplicidade e paciência em todos os momentos da nossa vida.

Ao meu pequeno Leonardo, meu filho, que desde o momento em que veio ao mundo, me ensina que o amor é o mais lindo e puro sentimento que existe entre as pessoas e que me faz querer sempre ser uma pessoa melhor.

“Pelo sonho é que
vamos, comovidos e
mudos. Chegamos? Não
chegamos? Haja ou não
haja frutos, pelo sonho é
que vamos.
Basta a fé no que
temos. Basta a
esperança naquilo que
talvez não teremos.
Basta que a alma
demos, com a mesma
alegria, ao que
desconhecemos e ao
que é do dia a dia.
Chegamos? Não chegamos?
- Partimos. Vamos. Somos.”

(Sebastião da Gama)

Resumo

Objetivo: Identificar prevalência dos principais vírus causadores de infecção do Sistema Nervoso Central em crianças internadas em centro de referência de Minas Gerais para doenças infecto – contagiosas, entre março de 2004 a setembro de 2005. **Métodos:** 107 crianças de zero a doze anos de idade foram incluídas no estudo. Líquor analisado na Fiocruz (RJ), foi submetido a isolamento viral, através da cultura de células e ao Teste de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Líquor de alguns pacientes também foi encaminhado para laboratório de referência, em Belo Horizonte para realização do PCR. **Resultados:** Em 17 pacientes (16%) cultura e PCR foram positivos para Enterovírus: 13 (12.1%) Echovírus tipo 6, 2 (1,9%) Echovírus tipo 30, um (0,9%) Echovirus tipo 7 e um (0,9%) Coxsackievírus A. Principais achados clínicos neste grupo: febre (68.8%), cefaléia (81.3%), vômitos (100%) e rigidez de nuca (59%). Em 15 crianças (14%), o PCR foi positivo para Herpes Simples, sendo isolado o tipo 1 em 60% dos casos. Tais pacientes apresentavam: febre (100%), prostração (53.3%), vômitos (67%), sonolência (40%), convulsões (53.3%) e rebaixamento do nível de consciência (66.6%). Quatro pacientes deste grupo (26.7%) obtiveram alta hospitalar em até 72horas após a internação e não receberam terapia antiviral. **Conclusões:** A identificação etiológica dos vírus responsáveis pelas infecções do SNC deve ser priorizada por permitir abordagem específica do agente implicado, evitando uso desnecessário de antibióticos, identificando casos atípicos e permitindo a suspensão do Aciclovir quando não se define a etiologia herpética, preservando o padrão da sensibilidade a esta medicação.

Palavras – Chave: Meningite Viral, Etiologia, Encefalite Viral , Infecções por Enterovirus, Infecções por Hepesvirus

Abstract

Objective: To identify the prevalence of mainly virus that causes infection of the CNS in children hospitalized in Infectious Diseases Center in Minas Gerais's State between March of 2004 and September of 2005. **Methods:** 107 children between zero and 12 years old were included in the study. Liquoric samples were analysed in Ficruz (RJ) and viral isolation were done through Polymerase Chain Reation test (PCR) and cells culture. Some liquoric samples were also send to a reference lab in Belo Horizonte City for PCR test. In 17 children (16%) the culture and PCR test were positives for Enterovirus: 2 (1.9%) Echovirus type 30; 13 (12,1%) Echovirus type 6, in one (0.9%) Echovirus type 7 and in one, Coxsackievirus A(0.9%). The main clinical manifestations of these patients were fever (68,8%), headache (81,3%), vomiting (100%) and nuchal rigidity (59%). In 15 patients (14%), PCR test was positive for Herpes Virus, and type 1 were isolated in 60% of these patients. In these group the presenting symptoms were: fever (100%), malaise (53,3%), vomiting (67%), drowsiness (40%), seizures (53,3%) and altered level of consciousness (66,6%). Four patients (26,7%) left hospital in the first 72 hours after admission and did not use venous antiviral therapy. **Conclusions:** The identification of the CNS's viruses through PCR test should be realized routinely because it makes possiblible an especific intervention, avoiding the unnecessary use of antibiotics, identifying atypical cases and permitting a interruption of the Aciclovir when a herpetic etiology were not defined, preserving the sensibility to this medication.

Keywords: Viral meningitis, Etiology, Viral Encephalitis, Enterovirus infections, Hpesvirus infections

Lista de Abreviaturas

SNC	Sistema Nervoso Central
mm ³	milímetro cúbico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	Vírus Hesperes Simples
CMV	Citomegalovírus Humano
EBV	Vírus Epstein – Barr
HSV - 1	Vírus Herpes Simples tipo 1
HSV – 2	Vírus Herpes Simples tipo 2
EUA	Estados Unidos
RNA	Ácido ribonucléico
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
°C	Graus Célsius
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
PCR	Reação em Cadeia de Polmerase
\$U	Dólares
EEG	Eletroencefalograma
TC	Tomografia Computadorizada
MRI	Ressonância Magnética

ELISA	<i>Enzyme-linked Immuno-assay</i>
HSE	Encefalite Herpética
HHV -6	Herpesvírus Humano 6
HHV – 7	Herpesvírus Humano 7
VZV	Vírus Varicela Zoster
CGP	Centro Geral de Pediatria
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
E.G.	Escala de Coma de Glasgow
Tab	tabela
Graf	gráfico
SIADH	Secreção Inadequada de Hormônio Anti- diurético
CSF	Cerebral Spinal Fluid
CNS	Central Nervous System
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase

Lista de Gráficos, Tabelas e Figuras

FIGURA I.....	44
GRÁFICO I.....	71
TABELA I.....	73
TABELA II.....	75
TABELA III.....	76
TABELA IV.....	78
TABELA V.....	79
TABELA VI.....	79
TABELA VII.....	81
GRÁFICO II.....	80
TABELA VIII.....	82
TABELA IX.....	83
TABELA X.....	84
TABELA XI.....	86
TABELA XII.....	86
TABELA XIII.....	87
TABELA XIV.....	89
GRÁFICO III.....	88
TABELA XV.....	91
TABELA XVI.....	93
TABELA XVII.....	95
TABELA XVIII.....	96

Sumário

1 - INTRODUÇÃO.....	17
2- REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1- MENINGITE ASSEPTICA.....	20
2.1.1 ETIOLOGIA.....	20
A) ENTEROVIRUS	20
A.1 Epidemiologia	21
A.2) Patogênese	23
A.3) Manifestações clínicas.....	24
A.3.1 Neonatos.....	24
A.3.2 Crianças e Adolescentes	25
A.4) Diagnóstico.....	27
A.4.1) Líquor.....	27
A.4.2) Cultura.....	28
A.4.3) Sorologia.....	28
A.4.4) Técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase).....	29
B) VÍRUS HERPES SIMPLES (HSV).....	33
2.2 ENCEFALITES VIRAIS.....	33
2.2.1) ETIOLOGIA	34
A) HERPESVIRUS HUMANOS	34
A.1) Vírus Herpes Simples (HSV).....	35
A.1.1) Epidemiologia	38
A.1.2) Patogenia.....	42
A.1.3 Manifestações Clínicas.....	43
A.1.4) Diagnóstico.....	46
A.1.4.1) Hemograma.....	46
A.1.4.2) Líquor.....	46
A.1.4.3) Eletroencefalograma e Imagem	47
A.1.4.4) Tomografia Computadorizada (TC).....	47
A.1.4.5) Ressonância Magnética (MRI).....	47
A.1.4.6) Testes Diagnósticos	48
A.1.5) Tratamento.....	50
B) Herpesvírus Humano 6 e Herpesvírus Humano 7 (HHV- 6 e HHV - 7).....	51
B.1) Epidemiologia:	51
B.2) Patogenia.....	51
B.4) Diagnóstico	52
B.4.1) Líquor:.....	52
B.4.2) Sorologia	53
B.4.3) Técnica de PCR.....	53
C) Vírus Varicela Zoster.....	54
C.1) Epidemiologia.....	54
C.2) Patogênese.....	55
C.3) Manifestações clínicas:.....	55
D) Citomegalovírus humano (CMV).....	58
E) Arbovírus.....	59
F) Vírus Epstein – Barr (EBV).....	59
2- OBJETIVOS DO ESTUDO.....	61
3- METODOLOGIA	61
3.1) População Estudada	61
3.2) Desenho do estudo.....	62

3.2.1) Critérios de inclusão	62
3.2.1.1) Critérios clínicos (pelo menos três critérios abaixo)	62
a) Para os casos de meningite virótica:	62
b) Para os casos de encefalite e meningoencefalite virais.....	62
B) Encefalites Viróticas	63
3.2.2) Critérios de Exclusão.....	64
3.2.3) Instrumento de Coleta de dados e Avaliação.....	64
3.2.4) Materiais e Métodos – Laboratório da FIOCRUZ.....	65
3.2.4.1)- Isolamento Viral em Culturas Celulares.....	65
a) RT-PCR.....	66
b) Visualização dos Produtos Amplificados em Gel de Acrilamida.....	68
4- ASPECTOS ÉTICOS	70
5- ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
6- RESULTADOS.....	71
7- DISCUSSÃO	98
7.1) Discussão da Metodologia	98
7.2) - Discussão dos resultados da amostra como um todo	99
7.3) Discussão dos resultados quanto aos vírus isolados no estudo	103
7.4) Discussão dos resultados dos pacientes com teste da PCR positivo para Enterovírus	104
7.5) Discussão dos resultados dos pacientes com teste da PCR positivo para Herpes Vírus	111
8- CONCLUSÃO	117
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
10- ANEXOS.....	127
10.1) Anexo 1:	127
10.2) Anexo 2	128
10.3) Anexo 3:	129
10.4) Anexo 4:	132

1 - INTRODUÇÃO

As neuroviroses são doenças comuns em crianças e vem sendo diagnosticadas cada vez mais nos últimos anos, em consequência do desenvolvimento das técnicas de laboratório virológico, possibilitando, assim, um estudo etiológico mais detalhado.

As infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) são, ainda nos tempos atuais, das mais temidas doenças dentre as infecções agudas da infância. O advento de novos e potentes antibióticos para o seu tratamento não resultou na melhora esperada de sua evolução, mantendo taxas de letalidade e de morbidade aproximadamente inalteradas nos últimos anos. [1]

Os termos meningite viral e encefalite viral referem –se às infecções das leptomeninges e do parênquima cerebral, respectivamente. Quando tanto o parênquima cerebral como as meninges estão acometidos, emprega-se o termo meningoencefalite viral. [2]

Entende-se por meningite asséptica uma inflamação meníngea aguda, de predominante etiologia viral, mais freqüente em crianças com idade inferior a dois anos. As manifestações clínicas neurológicas são brandas, de início súbito e o líquido se apresenta com pleocitose, na maioria das vezes abaixo de 500 células/mm³, com predomínio de mononucleares. As culturas e exames diretos para bactérias, fungos e parasitas são negativos[3]. Apesar dos vírus serem os agentes mais comuns, nenhum agente é identificado em cerca de 40% dos casos[4]. Se o paciente tiver recebido ou estiver em uso de algum antibiótico antes da punção lombar, a cultura negativa do líquido não exclui a etiologia bacteriana. A meningite

bacteriana parcialmente tratada pode se apresentar com achados no líquido semelhantes aos da meningite asséptica[5, 6]. As meningites assépticas, geralmente, são autolimitadas e não requerem terapia específica. Crianças com sintomas sugestivos desta enfermidade e com líquido apresentando pleocitose, geralmente, são hospitalizadas, recebendo antibióticos de amplo espectro até a obtenção do resultado da cultura líquórica quanto à identificação bacteriana [7, 8].

A meningite asséptica é particularmente comum em lactentes, especialmente naqueles menores de um ano de idade, possuindo diversos agentes causais infecciosos e não – infecciosos. Os Enterovírus classificados como não-pólio, incluindo Coxsackievírus A e B, Echovírus e os vários Enterovírus 68 – 71 são responsáveis por aproximadamente 95% dos casos de meningite asséptica em que um agente causal é identificado [7].

Outros agentes podem ser citados, como os seguintes vírus: da Caxumba, da Imundeficiência Humana (HIV), os Herpes Simples tipo 1 e tipo 2, o Epstein – Barr, o Varicela Zoster, o Citomegalovírus, o Herpes 6, os Influenza A e B, o Parainfluenza e os Arbovírus , sendo, entretanto, no presente estudo, enfatizado o papel dos Enterovírus e dos Herpes Vírus[8, 9].

As encefalites virais são caracterizadas por início súbito de febre, cefaléia, alteração do nível de consciência, desorientação e distúrbios do comportamento e da fala. Os sinais neurológicos geralmente são difusos, incluindo alguns achados como hemiparesia ou convulsões que usualmente são úteis à distinção entre pacientes com encefalite e com meningite viral, em que se observa, na maioria das vezes, rigidez de nuca associada à febre [9, 10].

A maioria das meningites virais é benigna e autolimitada, com baixa morbidade aguda e raras seqüelas a longo prazo. As encefalites virais, embora também apresentem evolução benigna, com freqüência, resultam em maior morbidade e morte.

A etiologia dos agentes virais que produzem infecção do SNC no Brasil é ainda pouco conhecida. A confirmação do agente etiológico das infecções do SNC tem importante valor terapêutico, embora limitado, e importante valor prognóstico, possibilitando o conhecimento da evolução clínica de cada tipo de vírus, assim como auxilia a promoção do uso racional de antibióticos e favorece alta hospitalar mais precoce. A eficácia de um tratamento de uma infecção do SNC depende da acurácia do diagnóstico etiológico. A detecção de um agente causal requer coleta do material em tempo adequado, transporte do mesmo sob ótimas condições, processamento correto e a escolha do melhor teste diagnóstico para identificar o agente[9]

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1- MENINGITE ASSEPTICA

2.1.1 ETIOLOGIA

A) ENTEROVIRUS

São pequenos RNA vírus sem invólucro, de fita simples, esféricos, com dimensões variando de 24 a 30nm, resistentes à variações do pH entre 3 e 9 e à bile, o que lhes permite ultrapassar a barreira gástrica e implantarem – se no intestino delgado, onde sua replicação se faz de forma mais intensa[11].

O gênero Enterovírus é subdividido em vários grupos, com fundamento em diferenças antigênicas e no espectro de hospedeiros que pode infectar. Os Poliovírus juntamente com os Echovírus, Coxsackievírus A e B e os Enterovírus 68 a 71, constituem espécies do gênero Enterovírus, incluídos, por sua vez, entre os membros da família Picornaviridae[11]

Sua importância clínica e epidemiológica decorre da ampla distribuição mundial e associação com inúmeras síndromes destacando-se paralisias, encefalites, meningites assépticas, doenças exantemáticas, miocardites e gastroenterites[11]. Os Enterovírus não – pólio são as principais causas de meningite viral, correspondendo a 80% a 92% de todos os casos identificados de meningite asséptica [10].

Os Coxsackievírus são divididos em dois grupos: C- A e C – B. Os Coxsackievírus do grupo A (C – A) abrangem 23 tipos antigênicos distintos (C- A1 – 24). Os Coxsackievírus do grupo B (C-B) apresentam seis tipos antigênicos distintos (C-B1 – 6)[11].

Os Echovírus distribuem – se em 31 tipos sorológicos, numerados de 1 a 34, sendo que o Echovírus 8 desapareceu por ser semelhante ao tipo 1 e os tipos 10 e 28 foram reclassificados.

As infecções pelos Poliovírus foram controladas, nos países desenvolvidos, após a introdução da vacina, observando-se, também, nos países em desenvolvimento diminuição significativa da doença[11].

A.1 Epidemiologia

Os humanos são os únicos hospedeiros naturais dos Poliovírus, Coxsackievírus e Echovírus. A transmissão ocorre a partir do contato pessoa – pessoa, através da transmissão oral - fecal e por via respiratória [10, 12].

Os Enterovírus têm uma distribuição universal, e a frequência com que seus diferentes sorotipos são identificados na comunidade varia anualmente. Por razões desconhecidas, alguns sorotipos deixam de ser isolados do ambiente e de seres humanos por determinados períodos e, quando reaparecem, apresentam modificações que podem ser aferidas por técnicas moleculares [10, 13, 14].

A transmissão dos Enterovírus na comunidade ocorre, de forma geral, durante o ano inteiro, em todo o mundo, porém a variação sazonal é bem marcada nos países de clima frio, onde a incidência aumenta no final do verão e início do outono, enquanto nas regiões tropicais não existe uma variação bem marcada nas diferentes estações do ano[10, 12, 15, 16].

Apesar de poder infectar pessoas de qualquer idade, crianças são mais acometidas pelos Enterovírus que os adultos, pois são imunologicamente mais suscetíveis, sendo mais comum entre as menores de um ano de idade [10, 15]. A

meningite asséptica por Enterovírus é particularmente comum em lactentes, especialmente com menos de três meses. O prognóstico da doença também é influenciado pela idade, sendo que as crianças apresentam melhor prognóstico que os adultos [15].

No período neonatal, as infecções por Enterovírus podem resultar da transmissão via placentária, durante a passagem pelo canal de parto, ou após o parto, através do contato pessoa – pessoa (infecções hospitalares). Frequentemente, os surtos ocorridos em berçários constituem uma extensão da epidemia em curso na comunidade[16]. De acordo com o estudo de vigilância de Glasgow, a relação sexo masculino : feminino para os casos onde foram isolados Enterovírus foi de 1,4 : 1 respectivamente. Achado interessante foi o encontro de casos de meningite e sepse por Enterovírus no período neonatal em maior número nos pacientes do sexo masculino[12]. Strikas e cols também encontraram infecções mais graves, como meningite e sepse, por Enterovírus não – pólio predominando no sexo masculino [10].

As condições sócio – econômicas influenciam a transmissão dos Enterovírus, ocorrendo maior transmissão nas classes sociais menos favorecidas economicamente devido as piores condições sanitárias e de higiene[10]. Durante o verão as piscinas públicas geralmente constituem meios de transmissão da doença[12].

Devido ao fato de serem, em sua maioria, infecções assintomáticas, os Enterovírus circulam de forma pouco perceptível. Indivíduos suscetíveis, quando infectados, eliminam os Enterovírus pelas vias aéreas superiores, por períodos que

variam de 10 a 15 dias e pelas fezes, por várias semanas[11].

As meningites por Enterovírus ocorrem em 4,5 a 30 por 100.000 pessoas anualmente, com uma duração da doença em torno de uma a duas semanas após o início dos sintomas[3]. Nos EUA, estima-se a ocorrência de meningite asséptica por Enterovírus em torno de 75.000 casos por ano[10, 16].

As epidemias por Enterovírus provavelmente dependem muito mais de indivíduos novos susceptíveis na população do que de reinfecções. As epidemias podem variar quanto a etiologia, de um lugar para o outro, no mesmo ano. A meningite asséptica causada pelos Enterovirus pode ocorrer como epidemia, casos isolados e como pandemias.

Segundo estudo realizado por Nino Khersuriani e cols (2006), nos EUA, no período entre 1970 e 2005, os agentes etiológicos mais freqüentemente associados a epidemias foram os Coxsackievirus B5 e os Echovirus 6, 9, 11 e 30. Os agentes mais freqüentemente associados à endemias foram Coxsackievirus A9, B2, B4 e o Echovírus 71[13]. Desde 1990, o Echovírus 30 é o tipo viral circulante mais comum nos EUA[14]. No Brasil, segundo estudo realizado por Dos Santos e cols (2006), este agente também foi o mais comum no período entre 1998 e 2003 [17]. O Echovírus 30, agente etiológico mais prevalente, foi responsável tanto por quadros isolados da enfermidade como epidemias[17].

A.2) **Patogênese**

Após a aquisição do vírus, pela via oral ou respiratória, a implantação ocorre na faringe e no trato gastrointestinal inferior, ocorrendo extensão para os linfonodos regionais dentro de um dia. No terceiro dia, ocorre viremia, devido à presença

do vírus na corrente sanguínea, resultando no envolvimento de vários sítios secundários de infecção. A multiplicação do vírus nos sítios secundários coincide com o início dos sintomas clínicos. A doença pode ter curso benigno ou fatal. Uma viremia maior ocorre durante o período de multiplicação dos vírus nos sítios secundários de infecção e se inicia, geralmente, no terceiro dia até o sétimo dia de infecção. Em muitas infecções por Echovírus e por Coxsackievírus, o envolvimento do SNC aparentemente ocorre simultaneamente ao envolvimento de órgãos secundários. O término da viremia está correlacionado com o aparecimento de anticorpos séricos e com o início dos sintomas de envolvimento do SNC. As evidências sugerem que a corrente sanguínea é a principal via de disseminação para o SNC[14]. Do sangue, os Enterovírus atravessam a barreira hemato-líquórica e, no espaço subaracnóideo, ocorrem alterações patológicas determinadas, em parte, pela citocinas[18]. Essas substâncias alterariam a barreira hemato-líquórica, determinando afluxo de leucócitos, com alterações em menor escala do que as meningites purulentas. Minamishima e cols (1995), estudando o papel das citocinas no líquido, demonstraram que febre mais elevada e de maior duração, proteinorraquia e pleocitose mais elevadas ocorreram em pacientes que tinham nível aumentado de interferon – γ no líquido [19].

A.3) Manifestações clínicas

A.3.1 Neonatos

As infecções por Coxsackievírus e Echovírus em neonatos resultam em manifestações clínicas diversas, podendo ser assintomáticas ou apresentar – se como encefalite e miocardite fatais. A doença neurológica geralmente associa-se

aos Coxsackies B1, B2, B3, B4, e B5 e a alguns Echovírus. Nos neonatos, a diferenciação entre meningite e meningoencefalite, geralmente, é muito difícil, sendo comum a meningoencefalite nas crianças com quadro sugestivo de sepse[14].

Os achados clínicos iniciais na meningite e na meningoencefalite neonatal são similares àqueles da doença febril inespecífica e da sepse. Na maioria das vezes a criança estava hígida, e dentro das duas primeiras semanas de vida, torna-se febril, anorética, letárgica, com distensão abdominal[14, 16, 20]. Icterícia freqüentemente é notada nos recém – nascidos, e os vômitos ocorrem nos neonatos de qualquer idade[20]. Achados menos freqüentes incluem: apnéia, tremores e aumento do tônus muscular. Convulsões podem ocorrer[14, 20].

A.3.2 Crianças e Adolescentes

As meningites causadas pelos Enterovírus são mais comuns em crianças, especialmente nas menores de um ano de idade. Geralmente inicia – se com história aguda de febre (38°C – 40°C) de 24 a 48 horas, anorexia, mal – estar e vômitos[3, 7, 10, 15, 21]. A febre está presente em 75% a 100% dos casos sendo comum quadro de faringite. Aproximadamente um terço a metade dos pacientes com meningite por Echovírus 9 apresentam exantema em face, pescoço e extremidades que, geralmente, dura de um a sete dias e se desenvolve durante o período febril[10, 14]. Dor abdominal geralmente associa-se aos quadros epidêmicos de meningite asséptica, ocorrendo em cerca de um quinto dos pacientes[14]. Em lactentes, irritabilidade é comum e, nas crianças maiores, há relato de cefaléia que se desenvolve dois a três dias após o início dos sintomas

[7, 10, 16]. A cefaléia geralmente é frontal ou generalizada, sendo que em adolescentes a dor, geralmente, é retrorbitária[14]. Dores musculares no pescoço, nas costas e nas pernas são comuns[3]. Nas crianças acima de um ano de idade, rigidez de nuca (70% dos pacientes) e fotofobia são freqüentemente observadas[3, 15]. A presença de algumas síndromes causadas por Enterovírus, como Herpangina e a Doença da mão- pé – boca, reforçam o diagnóstico[10].

O exame físico revela temperatura axilar entre 38°C e 40°C. Exantema é achado comum, geralmente eritematoso, maculopapular e discreto. Particularmente nas infecções por Echovírus 9, exantema petequial é frequente podendo ser confundido com meningococemia[10]. Faringite é comum. Os sinais de Kernig e Brudzinski são positivos em menos da metade dos casos, estando os reflexos tendinosos profundos geralmente normais. Rigidez de nuca está presente em 70% dos pacientes[15]. Pode ocorrer síndrome de secreção inadequada de hormônio anti- diurético em cerca de 9% das crianças, sendo que esta síndrome se inicia, geralmente, 36 horas após a admissão no hospital e dura menos de dois dias[14].

A duração da doença varia significativamente, sendo geralmente, uma semana. Na maioria dos pacientes, a temperatura retorna ao normal dentro de quatro a seis dias e os sintomas decorrentes do acometimento do SNC podem durar entre uma a duas semanas[11, 14].

Ocasionalmente a enfermidade pode ocorrer de forma bifásica: um período inicial com febre, cefaléia, náuseas, vômitos e dores musculares, durante poucos dias, seguido de melhora clínica e posterior retorno dos mesmos sintomas

associados a envolvimento neurológico mais pronunciado[11, 14].

O prognóstico da meningite por Enterovírus em crianças, geralmente, é bom, mas complicações podem ocorrer em aproximadamente 10% dos casos, sendo a convulsão febril complicação mais comum[12, 22]. Complicações raras incluem: aumento da pressão intracraniana, encefalite, síndrome de secreção inadequada de hormônio anti – diurético[10, 21].

A.4) Diagnóstico

A.4.1) Líquor

A análise do líquido nas crianças com meningite por Enterovírus revela, geralmente, contagem de leucócitos entre 100 e 500 células/ mm³, podendo, ocasionalmente, ocorrer contagens elevadas (até 2.000 células/ mm³)[2, 22]. Pode haver predomínio de neutrófilos no líquido inicial, raramente acima de 90%, sendo que a transição para predomínio de linfócitos, geralmente ocorre a partir de 12 horas do início da doença, mais comumente, após um a dois dias da enfermidade, podendo, em alguns casos, demorar um tempo maior[3, 22-24]. Usualmente, o líquido inicial revela uma porcentagem de neutrófilos entre 30% e 60%. Geralmente encontra – se o nível de proteínas discretamente aumentado e glicose normal no líquido [3, 7, 11, 14, 22]. Ocasionalmente pode – se encontrar pleocitose mononuclear, hipoglicorraquia e elevação de proteína no líquido sugerindo quadro de meningite tuberculosa[14] . A literatura registra a identificação de Enterovírus em líquido normal, ou seja sem pleocitose ou proteinorraquia elevada, em crianças com clínica sugestiva de meningite asséptica. Isto é explicado pelo diagnóstico precoce, quando ainda não ocorreram alterações

liquóricas[25, 26].

Nos neonatos o líquido é semelhante ao observado quando alterado por bactéria, embora a hipoglicorraquia seja detectada somente em cerca de 10% dos recém – nascidos com meningite por Enterovírus [14].

A.4.2) **Cultura**

No passado, o isolamento dos Enterovírus em cultura de células constituía o “padrão – ouro” pois a principal vantagem da cultura era a possibilidade de se identificar a maioria dos sorotipos específicos dos Enterovírus[10, 21]. Entretanto, há limitações significativas para sua realização como a baixa sensibilidade (65% a 75%) e o tempo para se isolar o agente (quatro a oito dias), época em que a maioria dos sintomas já desapareceram[7, 10]. Alguns Enterovírus não crescem em culturas de células, como os Coxsackievírus A[10, 27]. O produto da cultura viral pode ser limitado pela presença de anticorpos neutralizantes nas amostras colhidas, manipulação inapropriada do material ou insensibilidade das linhagens celulares usadas[27]. Além disto, 25% a 35% dos espécimes contendo Enterovírus, podem apresentar resultado da cultura viral falso – negativo[10].

A.4.3) **Sorologia**

As infecções por Enterovírus podem ser detectadas sorologicamente, tanto pela elevação na reação de neutralização, fixação de complemento ou outro anticorpo tipo – específico, como pela detecção de anticorpos IgM sorotipo – específicos. Entretanto, os testes sorológicos necessitam de conhecimento presuntivo do sorotipo infectante, quer pelo isolamento do vírus no paciente ou em um contatante, quer pela associação com uma epidemia comunitária por

sorotipo conhecido. Em geral, exceto para estudos epidemiológicos, a sorologia é menos útil que a cultura do vírus ou detecção de ácido nucléico[16]. A sorologia tem valor limitado devido à lentidão do teste e por não diferenciar o sorotipo do Enterovírus[10, 15].

A.4.4) Técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase)

A técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) é um processo que visa reproduzir determinado trecho de DNA / RNA (primers) a ser estudado, sendo uma modalidade de diagnóstico que melhorou muito a detecção dos vírus no líquido.

Os elementos envolvidos nesta reação são basicamente os mesmos componentes do processo de replicação que ocorre no interior das células:

- DNA / RNA que contém o trecho a ser amplificado
- Nucleotídeos (A,T,C e G)
- Enzima DNA / RNA polimerase
- Dois iniciadores (pequena seqüência de DNA / RNA complementar ao DNA / RNA alvo)

A técnica de PCR também pode ser usada para monitorização da resposta terapêutica dos pacientes imunodeprimidos com infecção por Enterovírus no Sistema Nervoso Central [15, 23, 28].

As vantagens da técnica de PCR em relação à cultura viral são: sensibilidade entre 86% a 100% e especificidade entre 92% e 100%; resultado adquirido em até 24 horas após a coleta do líquido; requer pequena quantidade de líquido como amostra e é capaz de detectar determinados vírus que não infectam células [7, 10, 15, 29-31].

O total dos custos diretos de uma meningite por Enterovírus nos EUA é estimado em cerca de \$U 450 para os pacientes não internados e até U\$ 5.093 para os pacientes internados. O total dos custos indireto de um episódio de meningite por Enterovírus está estimado em cinco a sete dias de restrição das atividades escolares[12, 15, 32]. Intervenções que visam diagnóstico precoce ou diminuição da duração e necessidade de hospitalização irão afetar significativamente o custo do tratamento da meningite por Enterovírus[15, 29]. No diagnóstico das meningites por Enterovírus, o líquido revela tipicamente leve a moderada pleocitose que, inicialmente, pode ter predomínio de polimorfonucleares e com o decorrer da doença, modificar para predomínio de células mononucleadas. O nível de proteína pode estar leve a moderadamente aumentado e o nível de glicose geralmente está normal. Adicionalmente a estes estudos, culturas do sangue e do líquido devem ser realizadas para excluir infecções bacterianas e fúngicas. Apesar da apresentação clínica, por si só, poder sugerir diagnóstico de infecção por Enterovírus, a detecção do vírus pelo método da PCR, deve ser

realizada para se ter um diagnóstico rápido que permita intervenção terapêutica caso seja necessária[12, 15]. Na maioria dos pacientes, crianças em particular, nas quais uma infecção do SNC é suspeitada, a internação hospitalar geralmente ocorre enquanto se aguarda o resultado dos testes diagnósticos, assim como início de antibioticoterapia empírica e tratamento suportivo (analgésicos e antipiréticos para controle da febre, da dor e hidratação venosa) [12, 15].

Se o paciente com meningite por Enterovírus evolui bem clinicamente e os resultados das culturas para bactérias e fungos forem negativos após 48 a 72 horas, a antibioticoterapia empírica é interrompida e o paciente recebe alta hospitalar com acompanhamento clínico ambulatorial. A recuperação completa destes pacientes geralmente leva uma a duas semanas, desde o início dos sintomas[12, 15]. A detecção precoce da etiologia viral leva à diminuição de testes diagnósticos desnecessários, redução no tempo de uso de antibióticos, antivirais e duração da internação. As intervenções que reduzem o curso da doença contribuem significativamente para o bem-estar do paciente e impacta nos custos indiretos, diminuindo o tempo de retorno para as atividades escolares da criança[12, 16]. De acordo com um estudo realizado por Robinson e cols (2002), em uma população de crianças com suspeita de meningite, no período de junho de 1998 a novembro de 1998, em 113 amostras de líquido, 50 (44%) tinham PCR positivo para Enterovírus e em 63 (56%) resultado do teste de PCR foi negativo para Enterovírus. Houve diferenças significativas entre o grupo com teste de PCR positivo para Enterovírus e o grupo com teste de PCR negativo. No primeiro grupo evidenciou-se contagem de leucócitos no líquido maior e menor probabilidade de realização de estudos de imagem[28].

Este estudo avaliou o impacto de um resultado rápido da PCR utilizando somente os pacientes com PCR positivos para Enterovirus. Foram comparados pacientes com resultados disponíveis em menos de 24 horas e pacientes com resultados disponíveis com mais de 24 horas após a coleta do líquido. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa na redução do uso de antibióticos e encargos hospitalares para todos os pacientes cujos resultados ficaram disponíveis com menos de 24 horas após a coleta. Os médicos devem ser informados a respeito do teste de PCR para Enterovírus e ter em mente que um resultado positivo que confirme a sua suspeita diagnóstica, deve ser seguido da interrupção imediata dos antibióticos e alta hospitalar precoce. Também devem ser cautelosos pois, infecções bacterianas e viróticas podem ocorrer simultaneamente mas, são muito raras e estes pacientes teriam outros sinais e sintomas mais consistentes com infecção bacteriana[28].

Em outro estudo de revisão, foi também afirmado que o teste de PCR contribui potencialmente para redução de internações, testes diagnósticos e tratamentos desnecessários, particularmente nos casos de meningite por Enterovírus[29].

Três estudos recentes, nos quais os investigadores obtinham o resultado do teste de PCR entre 12 e 24 horas após a coleta do líquido, evidenciaram redução do tempo de hospitalização, diminuição do uso de antibióticos e uma redução significativa dos custos hospitalares, além de uma menor solicitação de exames complementares como, por exemplo, os exames de neuroimagem[29].

B) VÍRUS HERPES SIMPLES (HSV)

As meningites causadas por HSV geralmente são autolimitadas, com duração de dois a cinco dias, caracterizadas por achados no líquido de pleocitose e aumento do nível de proteína, com nível de glicose normal. O número de células pode variar entre 5 a 3.000 células/mm³, sendo comum pleocitose de 100 a 400 células/mm³, com predomínio de linfócitos. A meningite por HSV é comumente causada pelo HSV – 2. Recente estudo demonstrou predomínio em mulheres adultas jovens, com uma relação homem – mulher afetados de 6:1. Geralmente está associada a seqüela de herpes genital em 36% das mulheres afetadas e 13% dos homens afetados, embora, somente 25% a 33% dos pacientes com meningite por HSV relatem história de lesões genitais. Parte destes pacientes, cerca de 25%, apresenta episódios recorrentes de meningite por HSV intercalados por períodos assintomáticos, que duram de meses a anos, sendo esta síndrome primeiramente descrita como Morralet[33, 34]. O termo meningite de Mollaret, atualmente, deve ser reservado para os casos idiopáticos de meningite asséptica recorrente[33].

2.2 ENCEFALITES VIRAIS

Nos Estados Unidos, as viroses são responsáveis pela maior parte dos casos de encefalites agudas e, nos pacientes imunocompetentes, os agentes principais são os Herpesvírus, os Arbovírus e os Enterovírus. Entre os Herpesvírus, os agentes mais comuns incluem: Herpes Simples tipo 1, Herpes Simples tipo 2, o Vírus Epstein Barr, Herpesvírus 6 e Herpesvírus 7, Herpesvírus 8, Vírus Varicela – Zoster, Citomegalovírus [20] [35]. No Brasil, não há dados

estatísticos disponíveis, parecendo ser o Herpes Simples tipo 1, o agente mais comumente encontrado[36]. O Citomegalovírus e o vírus da Varicela – Zoster podem causar encefalite em indivíduos imunocompetentes, embora, comumente causem infecções em pacientes imunodeprimidos, incluindo os pacientes com HIV e aqueles que se submeteram a transplante de órgãos, entre outros[20, 33]. Apesar de casos de meningite asséptica serem descritos, estes vírus geralmente causam quadros de encefalites[36].

2.2.1) ETIOLOGIA

A) HERPESVIRUS HUMANOS

Os herpesvírus humanos conhecidos são os Herpes Simples tipo 1 e 2, o vírus Varicela – Zoster, Citomegalovirus, Epstein – Barr, os Herpesvírus tipo 6, 7 e 8. A maioria destes podem causar doenças do SNC. O diagnóstico etiológico é essencial para uma conduta adequada, sendo que o desenvolvimento recente de técnicas de diagnóstico moleculares vem promovendo rápida e sensível identificação dos herpesvírus[33, 37].

Os herpesvírus são ubíquos e geralmente causam infecção assintomática ou leve. Entretanto, após infecção primária, permanecem latentes e podem, subsequente, reativar em circunstâncias específicas como nas imunodeficiências. Durante a infecção primária ou reativação, podem acometer o SNC através de vias nervosas ou da corrente sanguínea. Frequentemente a lesão do SNC resulta da invasão direta dos herpesvírus nos tecidos nervosos[38, 39]. Algumas vezes a reação imune induzida pelo vírus pode causar a lesão como ocorre na encefalite por Herpes Simples. Processos imunológicos também estão envolvidos na encefalite pós – infecciosa ou na encefalomielite aguda

disseminada. A encefalite pós – infecciosa tipicamente ocorre após um exantema ou infecção respiratória, causadas por agentes virais e não virais[38]. Também pode estar associada a imunizações. Entre os herpesvírus, o VZV, EBV e HSV –1 podem estar envolvidos[40].

A.1) Vírus Herpes Simples (HSV)

O HSV é um vírus envelopado contendo DNA de dupla fita. O núcleo protéico é circundado por invólucro lipídico no qual estão incrustadas várias glicoproteínas virais responsáveis pela interação entre o vírus e a célula – alvo e conseqüente infecção. Estas glicoproteínas também são alvo – chave para a resposta imune humoral e celular do hospedeiro[34].

A infecção pelo vírus Herpes Simples (HSV) é comum entre seres humanos com uma variedade de manifestações clínicas envolvendo a pele, membrana mucosas, olhos, sistema nervoso central (SNC) e genitais. Causa, também, doença sistêmica generalizada. As manifestações da enfermidade, são, em grande parte, determinadas pela imunocompetência do hospedeiro[34, 38, 41].

Os vírus Herpes Simples (HSV) são responsáveis por 10 a 20% das encefalites viróticas e possuem uma alta taxa de letalidade. Se não tratada, a mortalidade pode chegar a 70%. Entre os pacientes tratados, a mortalidade é de 19% e, em cerca de 50% dos casos, ocorrem déficits neurológicos moderados a graves[42]. Outros estudos relatam mortalidade de 30% com 38% de recuperação da função normal em pacientes tratados adequadamente com terapia anti – viral[43]. Além do início tardio do Aciclovir, outros fatores de risco estão associados a aumento da mortalidade e morbidade como: escala de coma de Glasgow menor que 6, duração da encefalite por mais de quatro dias e idade acima de 30 anos [43-45].

A literatura evidencia que a terapia anti – viral será eficaz, se a mesma for iniciada antes da deterioração do nível de consciência do paciente, sendo importante para tal, o diagnóstico precoce da enfermidade para que se reduza a morbidade[43] .

Dois sorotipos distintos do HSV são conhecidos: tipo 1 (HSV- 1) e tipo 2 (HSV- 2)[33].

Em pacientes imunocompetentes, a encefalite herpética pode ocorrer em qualquer idade, com um terço dos casos ocorrendo na primeira década e, em metade dos pacientes, ocorrendo acima de 50 anos[33, 46]. Apesar de comum na criança, precisa ser diferenciada da encefalite neonatal, pois apresentam diversa etiopatogênese, apresentação clínica e prognóstico. Na doença neonatal, estratégias diferentes de tratamento são necessárias devido a baixa taxa de resposta comparada com as formas adultas[47, 48]. Nos adultos e nas crianças acima do período neonatal, a encefalite herpética é causada pelo HSV-1 em mais de 90% dos casos, sendo o restante causado pelo HSV- 2[49]. Lesões inflamatórias e necrotizantes estão caracteristicamente localizadas no lobo temporal, mas áreas adjacentes também podem ser acometidas[48].

Em pacientes imunodeprimidos, as infecções causadas pelos HSV tipo 1 e tipo 2 são complicações pouco comuns. Nos pacientes HIV positivos com doença avançada, a maioria dos casos de HSV tipo 1 e HSV tipo 2 ocorrem concomitantemente com o CMV e se apresentam clinicamente como uma encefalite subaguda e progressiva. A encefalite herpética nos pacientes infectados pelo HIV ou em outros pacientes com imunodeficiência grave é muito difícil de ser diagnosticada[50-52].

Três tipos de infecção são reconhecidos: infecção primária, primeira infecção não – primária e infecção recorrente. A infecção primária consiste na infecção de indivíduos HSV – soronegativos, sendo a primeira experiência do hospedeiro susceptível com o vírus, determinando, muitas vezes, infecção subclínica ou limitada a lesões superficiais localizadas (gengivoestomatite herpética ou herpes genital) acompanhadas de graus variados de reação sistêmica. É provocada pela inoculação mucocutânea do vírus, onde o mesmo se reproduz, dissemina-se para células contíguas e daí para as projeções mucocutâneas dos nervos sensoriais. Caminha em direção aos núcleos neuronais, onde a infecção latente se estabelece[53]. Em recém - nascidos, indivíduos imunocomprometidos e desnutridos, freqüentemente, pode ocorrer uma infecção sistêmica grave [34].

A primeira infecção não – primária é a infecção de uma pessoa com imunidade a um tipo de HSV, ocorrendo infecção por um segundo tipo. Estas enfermidades, de um modo geral, são menos graves do que a primoinfecção. Na mulher grávida, no entanto, a primeira infecção não – primária pode determinar quadro grave no recém – nascido devido à ausência de anticorpos específicos [34].

A infecção recorrente representa a reativação de uma infecção latente em hospedeiro imune e com anticorpos circulantes. A reativação se segue a estímulos inespecíficos, tais como alterações do meio externo ou interno. As lesões tendem a ser localizadas e, geralmente, não estão associadas a reações sistêmicas. Em pessoas imunocomprometidas as lesões poderão ser progressivas se não tratadas [34]. A reativação viral pode tomar lugar na ausência de recorrência clínica, levando à disseminação viral assintomática[33]. O estabelecimento da latência é resultado de fatores virais e celulares, como a neuroinvasividade do vírus, a

densidade relativa dos receptores que ligam o vírus à membrana da célula nervosa, a permissividade da infecção e a restrição da replicação viral [54, 55]. É possível que a interleucina- 6 desempenhe papel no desencadeamento da reativação do HSV latente, parecendo agir como um sinal entre o estímulo exógeno e os neurônios [54]. Estudos mostram que a persistência do vírus Herpes Simples no cérebro após quadro de encefalite pode estar associado a progressiva deterioração neurológica. Não é incomum o encontro de processo inflamatório persistente, durante meses ou anos, em pacientes que sobreviveram a encefalite herpética. Em crianças, há relatos de deterioração progressiva do estado mental e do comportamento, além de convulsões, hemiparesia progressiva e déficit cognitivo depois de muitos anos da encefalite herpética[56-58].

A.1.1) Epidemiologia

O HSV é a causa mais comum de encefalite aguda esporádica em crianças acima de seis meses de idade. Não há variação da incidência da encefalite herpética quanto à sazonalidade ou sexo. Nos EUA, é relativamente infreqüente, com incidência de um caso para 250.000 habitantes por ano. Na ausência de terapia específica, a mortalidade excede 70% e o prognóstico é muito ruim, com minoria dos pacientes retornando à função normal[33].

A transmissão parece ser determinada por dois fatores: contato corporal íntimo e traumatismos por mordeduras ou soluções de continuidade na pele[34]. Pode ocorrer a partir de qualquer lesão para outra região da pele ou mucosa, através das própria mãos[59]. O HSV – 1 é transmitido pelo contato direto, a partir da secreção oral, genital ou ocular de indivíduos soropositivos que estão excretando

o vírus, para indivíduos susceptíveis. Lesão herpética em mãos de profissionais de saúde têm sido relatadas e associadas à exposição ocupacional, através do contato com secreções do paciente infectado, tornando a infecção pelo HSV -1 epidemiologicamente agravante em termos de risco ocupacional[60].

As infecções pelo HSV afetam 1.500 a 2.000 neonatos a cada ano nos EUA. Destes, 4% adquirem o vírus congenitamente, 86% através do contato com secreção materna contaminada no canal de parto e 10% no período pós - parto. No último caso, a transmissão geralmente pode ocorrer através do contato de mãos infectadas, tanto dos familiares quanto dos profissionais de saúde, para o recém – nascido [47, 61].

A chance de uma criança se infectar parece depender do momento de soroconversão materna, com maior risco quando o início da doença primária é próxima ao parto[47, 61].

O herpes neonatal é infecção grave, sendo que para os bebês portadores de encefalite herpética, apesar da mortalidade ser de apenas 5% quando tratados, mais de 50% dos sobreviventes desenvolvem déficit neurológico grave. Nos que desenvolvem doença disseminada, com acometimento de múltiplos órgãos, a taxa de mortalidade é de cerca de 30% e, aproximadamente, 20% dos sobreviventes desenvolvem seqüelas neurológicas, se tratados [47]. Na ausência de terapia específica, a mortalidade devido a doença disseminada é de 80%[61].

A transmissão ao recém – nascido pode resultar de infecção pelo HSV -1 ou pelo HSV -2, sendo o último relacionado a pior prognóstico. O HSV -2 é a principal causa de herpes genital na maioria dos países, respondendo por

aproximadamente 85% dos casos e 70% dos casos de herpes neonatal [33, 61].

A maior incidência de anticorpos anti – HSV em classes socioeconômicas mais baixa correlaciona – se com as condições de vida em situações de alta densidade populacional. A epidemiologia difere para os dois tipos de HSV. Nas classes socioeconômicas de baixa renda, a maioria dos lactentes tem anticorpos transplacentários nos primeiros seis meses de vida. Existe uma nítida elevação da soroprevalência entre um e quatro anos de idade, correspondendo aos anticorpos anti – HSV- 1; uma elevação muito mais lenta das taxas até os 14 anos de idade e, então, uma segunda elevação nítida dos anticorpos, principalmente contra os HSV – 2, entre

20 e 30 anos de idade. Após infectados, a maioria dos indivíduos continua a transportar o vírus no estado latente em seus gânglios neuronais e mantém nível quase constante de anticorpos circulantes[39]. Os portadores podem transmitir o vírus sem ter qualquer lesão manifestada, fator importante na epidemiologia da infecção, podendo, periodicamente, o vírus latente ser reativado originando infecções assintomáticas ou sintomáticas recorrentes[33, 39, 62-64].

A literatura tem evidenciado uma mudança recente na epidemiologia das infecções pelo HSV -1, com relação às manifestações orofaciais, genitais e da doença neonatal, o que inclui uma diminuição da incidência com relação à idade (aquisição da doença em idade mais tardia), e um aumento da lesão primária de infecções genitais em mulheres jovens nos países industrializados. A soropositividade anti – HSV -1 em pacientes mais velhos, pode aumentar o número de indivíduos sob risco de adquirirem episódios de infecção primária grave de herpes genital tanto pelo HSV- 1 quanto pelo HSV -2 na fase adulta. A

melhora das condições sócio –econômicas e mudanças nos hábitos de vida quanto ao sexo orogenital têm sido apontados como fatores que poderiam explicar estas mudanças [47, 65-73]. Estudo realizado no Reino Unido evidenciou tendência de infecção genital primária devido ao HSV -1, o que provavelmente influenciou no tipo de infecção herpética neonatal, podendo explicar proporções similares de afecções neonatais pelo HSV-2 e HSV -1. Este fato contrasta com a tendência nos EUA, onde a maioria dos herpes neonatais são causados pelo HSV-2 e, a infecção primária pelo HSV -1 é responsável por apenas 10% dos casos de herpes neonatal [73-75].

A encefalite herpética ocorre de forma bimodal: em um terço dos casos, os pacientes são menores de 20 anos e em metade são maiores de 50 anos[33]. Esta variação reflete a infecção primária nos pacientes mais jovens e a reativação do vírus latente nos pacientes mais velhos[33].

Em pacientes imunocompetentes, fora do período neonatal, mais de 90% dos casos de encefalite herpética resultam de uma infecção pelo HSV – 1, sendo o restante devido ao HSV – 2[35]. Mais de dois terços dos casos de encefalite pelo HSV – 1 parecem resultar da reativação endógena do vírus latente em indivíduos previamente expostos. Casos de encefalite pelo HSV – 2 provavelmente refletem uma infecção primária[76]. Em crianças, as recidivas de encefalite herpética devido ao ressurgimento da replicação viral pode ocorrer dentro de poucos dias após a interrupção do tratamento com Aciclovir (recidiva precoce), ou até anos após o primeiro episódio de encefalite (recidiva tardia) [76]. Segundo estudos realizados por Tiège e cols, uma resposta imune local inadequada poderia exercer um papel permissivo na reativação do HSV a partir do estado de latência

no cérebro levando à recidiva. Outros autores também sugerem um desaparecimento precoce da síntese intratecal de anticorpos específicos devendo-se indicar um tratamento prolongado com Aciclovir oral para prevenir a recorrência da encefalite. Contudo, outros estudos necessitam ser realizados para confirmar esta hipótese [76].

A.1.2) Patogenia

As alterações patológicas variam com o tecido infectado. Em geral, a lesão específica é caracterizada pela presença de corpos de inclusão intranucleares. Em pessoas saudáveis, as lesões ficam confinadas à pele e às membranas mucosas. A viremia é descrita raramente. A disseminação hematogênica do vírus e a doença amplamente disseminada resultante ocorrem, sobretudo, no recém – nascido, em crianças gravemente desnutridas, em pessoas com doenças cutâneas, como eczema e naquelas com defeitos da imunidade celular. Nestes pacientes, ocorre disseminação hematogênica do vírus a partir de uma porta de entrada até os órgãos susceptíveis. O vírus prolifera dentro dos órgãos e a viremia secundária ocorre, com evidências de destruição celular extensa. Entretanto, é provável que a maioria dos casos de encefalites por HSV -1, exceto os que ocorrem em recém – nascidos, seja causada por transmissão neurogênica do vírus para o cérebro. Esta transmissão pode ser oriunda da reativação do vírus nos gânglios trigeminal e olfatório[33, 77]. A cura começa pela eliminação da viremia e com a diminuição da produção de vírus dentro das células. Isto é feito pela ação coordenada de anticorpos e da imunidade celular[34, 36].

A infecção do SNC limitada às meninges, geralmente está associada ao herpes genital (HSV- 2). O HSV- 1 também tem sido descrito como causa de

meningite aguda ou recorrente em crianças e adultos. Contudo quadros de meningites assépticas são raros para ambos os tipos de HSV [36].

A.1.3 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da infecção pelo HSV -1 podem ser assintomáticas ou podem evoluir com lesões da mucosa oral, até formas graves de encefalites. Apesar da auto – inoculação ou contato orogenital, a infecção primária, geralmente, ocorre mais freqüentemente durante os primeiros anos de vida, em sítios predominantemente acima da região da cintura[64]. A doença orofacial pelo HSV -1 pode servir como causa de outras afecções como eritema multiforme, herpes oftálmico, encefalite e lesão genital primária.

A figura 1 mostra as principais manifestações relacionadas à infecção pelo HSV – 1 [78].

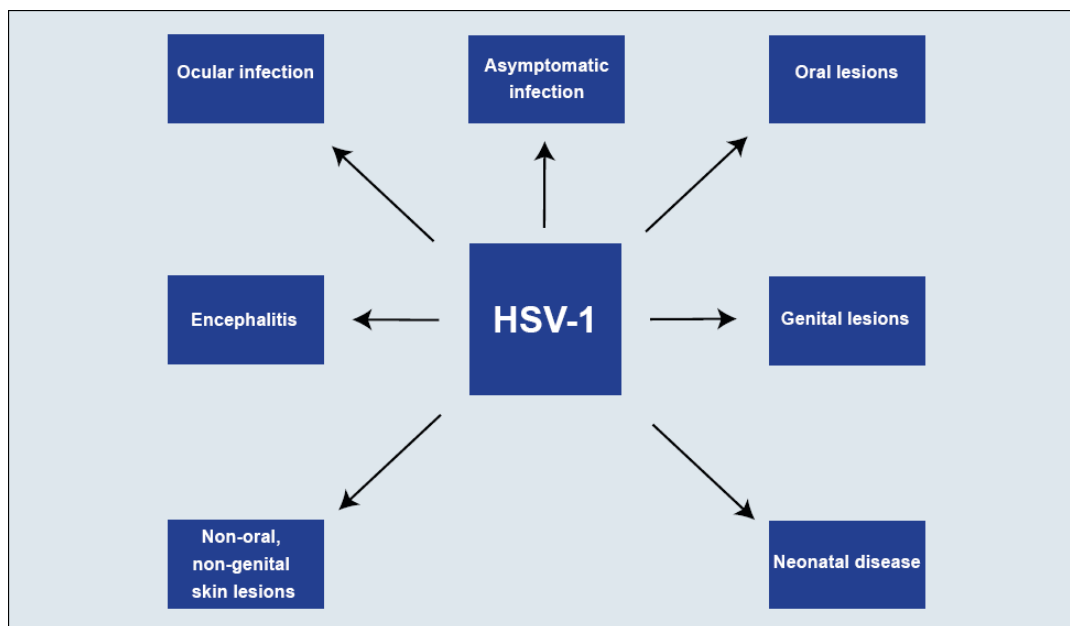


Figura1: principais manifestações relacionadas à infecção pelo HSV – 1[78].

Em cerca de 85% das circunstâncias, a infecção é subclínica. O período de incubação é de dois a doze dias (média de seis dias). A infecção do SNC pelos HSV pode ocorrer no período neonatal (menores de um mês de idade), em crianças, geralmente acima de seis meses, e adultos[20, 34].

Em crianças, meningite asséptica sem encefalite, causada tanto pelo HSV-1 como pelo HSV-2 é rara, ocorrendo, geralmente, febre, rigidez de nuca, cefaléia e ausência de alterações do nível de consciência[20, 33, 49].

Os HSV são as causas mais comuns de encefalopatias com achados focais. As demais viroses geralmente causam encefalopatias com achados difusos[2]. O início da encefalite herpética é, geralmente, agudo com febre, cefaléia, vômitos, alterações comportamentais, sinais e sintomas neurológicos focais não – específicos, convulsões, alteração do nível de consciência, alterações da personalidade e perda da memória[33, 49, 79].

O HSV – 1 é a principal causa de encefalite grave. As manifestações clínicas

podem variar desde um quadro de meningite asséptica e febre até forma grave e rapidamente progressiva evoluindo para coma [49, 80]. A predisposição (tropismo) do Herpes Simples tipo 1 em atingir o lobo temporal possibilita achados clínicos sugestivos de afasia, anosmia, convulsões em foco temporal e achados neurológicos focais [2, 49]. A literatura relata que pacientes apresentando formas leves ou atípicas de encefalite herpética constituem 16% a 25% dos casos[49, 81]. A encefalite focal leve pode ser caracterizada por fraqueza, anormalidades sensoriais, afasia, alterações visuais, paresia de nervos cranianos e preservação do nível de consciência (Escala de Glasgow maior que 13)[33].

No período neonatal, as manifestações clínicas da encefalite (associada ou não à doença disseminada) incluem: convulsões, letargia, tremores, irritabilidade, hiporexia, labilidade da temperatura corporal, abaulamento de fontanela e sinais do trato piramidal [61]. A doença isolada do SNC ocorre em 35% dos neonatos infectados pelo HSV sendo convulsões evidentes em aproximadamente 50% dos casos. A taxa de mortalidade é de 50% nas crianças não tratadas e as seqüelas neurológicas são evidentes em aproximadamente 70% dos neonatos tratados[61]. Fatores relacionados a pior prognóstico e maior índice de mortalidade são: redução do nível de consciência, prematuridade, convulsões, coagulopatia e pneumonia pelo HSV[61].

A.1.4) Diagnóstico

A.1.4.1) Hemograma

O hemograma geralmente mostra linfocitose nas encefalites virais [49, 82].

A.1.4.2) Líquor

Os achados no líquido nos casos de encefalites virais, geralmente, incluem pleocitose com predomínio de células mononucleares, geralmente entre 10 a 1000 células/mm³ (raramente acima de 100 células/mm³), acompanhadas ou não da elevação do nível de proteínas[2, 49]. Mudanças na concentração da glicose geralmente são menos úteis nestes quadros, sendo a taxa de glicose normal na maioria dos casos[2, 33, 36, 49]. Aproximadamente 3% a 5% dos pacientes com infecção grave do SNC possuem líquido completamente normal [2]. Devido à natureza hemorrágica da lesão herpética nas encefalites, o líquido pode apresentar contagem de hemácias elevadas[2, 49].

Em um estudo realizado por Simko e cols, anormalidades no líquido tais como aumento de leucócitos e / ou aumento do nível de proteínas, estavam presentes em todos os espécimes de líquido cuja técnica de PCR era positiva para HSV. Estas alterações líquóricas eram mais discretas nos casos de encefalite pelo HSV do que nos casos de meningites pelo HSV. Contudo deve-se ter cuidado com os pacientes em estágio precoce da doença e com pacientes imunocomprometidos cujos parâmetros do líquido podem ser normais em casos de encefalite pelo HSV [83].

A.1.4.3) Eletroencefalograma e Imagem

O Eletroencefalograma (EEG) e os exames de neuroimagem (Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética) podem prover informações úteis na avaliação dos pacientes que possuem alteração do nível de consciência e febre, possibilitando ao médico iniciar terapia antiviral de acordo com o diagnóstico presumido[2]. Contudo, não são específicas para os Herpes Simples. O principal benefício do EEG é a demonstração do envolvimento cerebral durante estágio precoce da doença, antes da detecção do envolvimento do parênquima cerebral observado pelos métodos de imagem [82].

A.1.4.4) Tomografia Computadorizada (TC)

A Tomografia Computadorizada pode não revelar anormalidades até três a cinco dias após o início dos sintomas, época que geralmente coincide com a fase torporosa e comatosa do paciente[49, 80]. Achados sugestivos incluem alterações dos lobos frontal e /ou temporal [84].

A.1.4.5) Ressonância Magnética (MRI)

A Ressonância Magnética (MRI) é mais sensível e específica do que a Tomografia Computadorizada para a avaliação da encefalite viral. Permite detecção precoce e o tratamento de processos inflamatórios, proporcionando também informações valiosas durante o seguimento do paciente[33, 49, 82].

A.1.4.6) Testes Diagnósticos

Os testes diagnósticos para encefalites causadas por HSV incluem: teste da PCR - DNA, testes sorológicos, imunoenaios (ELISA), cultura viral utilizando sangue, líquido ou tecido cerebral. Destes, o teste da PCR para HSV- 1 e HSV - 2 realizado no líquido é superior em sensibilidade (> 95%) e especificidade (entre 94% e 100%), podendo -se obter o resultado em até 24 horas após a coleta do líquido[9, 49, 85]. Historicamente, a biópsia cerebral era considerada o “padrão – ouro” para o diagnóstico de encefalites causadas pelos HSV com uma especificidade de 100%; entretanto, possui baixa sensibilidade (entre 60% e 70%). Por esta razão e por ser um método menos invasivo, a técnica de PCR tem substituído a biópsia cerebral na maioria dos casos[9]. A técnica de PCR permite que mudanças em relação à conduta terapêutica do paciente sejam realizadas, assim como permite, também, o diagnóstico de formas atípicas de infecções do SNC pelo HSV[79, 86]. A detecção do DNA viral a partir do líquido depende do momento que o mesmo foi colhido e processado. A maior positividade ocorre na primeira semana após o início dos sintomas[87, 88].

A PCR tem sido um método diagnóstico útil para diagnóstico precoce das encefalites por Herpesvírus. Entretanto, a literatura relata casos de indivíduos com encefalites por Herpesvírus (HSE) cujo líquido obtido, precocemente, no curso da doença demonstrou teste de PCR negativo para HSV – 1 e, após alguns dias, evidenciou-se teste de PCR positivo para tal vírus. Provavelmente, isto reflete um número pequeno de cópias do DNA viral no líquido colhido precocemente. Para estes pacientes com suspeita de encefalite por HSV – 1, uma segunda punção lombar deve ser realizada, assim como ser considerado um subsequente teste de

PCR[89].

A detecção de anticorpos anti – HSV intratecal é também um diagnóstico útil, mas somente pode ser aplicado nos casos prolongados e crônicos pois a resposta imune só pode ser detectada, geralmente, entre sete e dez dias após o início dos sintomas[49, 82, 90, 91]. A detecção de anticorpos no líquido pode ser útil em diagnósticos retrospectivos ou nos casos onde o líquido foi obtido tardiamente e a PCR foi negativa [33, 49, 82, 92].

A.1.4.6.1) Importância da técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

O diagnóstico precoce das encefalites herpéticas (HSE) é importante uma vez que a terapia anti – viral é eficaz em tratar a doença e melhorar os índices de morbidade e mortalidade[33]. Além disto, a técnica de PCR é importante para o controle de cura da HSE, podendo o teste se manter positivo em mais de 80% dos casos, mesmo após uma semana de tratamento antiviral[93].

A PCR tem sido usada para detectar o DNA dos HSV no líquido de pacientes que apresentam síndromes clínicas atípicas, como casos de meningoencefalites atípicas leves, possivelmente causadas pela infecção ou reativação pelo HSV, sendo caracterizadas por sinais meníngeos e neurológicos que resolvem espontaneamente sem seqüelas[83].

A técnica de PCR quantitativa tem papel importante na monitorização da resposta terapêutica dos pacientes, sendo que aqueles que apresentam cópias do DNA viral após o término da terapia antiviral, geralmente, apresentam pior prognóstico[33].

A.1.5) Tratamento

O uso do Aciclovir é considerado seguro e tem – se adotado a prática de iniciá-lo quando há suspeita de encefalite herpética[49]. Quando administrado precocemente, antes do paciente ficar comatoso, o aciclovir reduz tanto a mortalidade quanto a morbidade dos pacientes tratados[33, 79].

O Aciclovir também é o tratamento de escolha para o herpes neonatal, entretanto, não há evidências de que seja mais eficaz que a Vidarabina[47, 94].

Recidivas da encefalite herpética têm sido relatadas quando a duração do tratamento com Aciclovir é menor que 10 dias, o que geralmente não ocorre quando o tratamento é administrado por 21 dias [95]. Contudo, a literatura relata que os pacientes pediátricos tratados com Aciclovir por 10 a 14 dias podem apresentar recidiva variando entre 5% a 26%, ocorrendo, geralmente, entre uma semana a três meses após a melhora clínica com o uso da medicação[33]. As recidivas associam-se mais freqüentemente ao tempo inadequado de tratamento com Aciclovir do que à persistência do vírus no SNC ou processos imunológicos que podem se instalar após a infecção herpética[33, 96]. Os pacientes com clínica sugestiva de recidiva de encefalite herpética e com a técnica de PCR no líquido cefalorraquidiano positiva para HSV, devem ser tratados por mais 14 a 21 dias com o Aciclovir [33].

B) Herpesvírus Humano 6 e Herpesvírus Humano 7 (HHV- 6 e HHV - 7)

Os HHV – 6 e HHV – 7 pertencem à subfamília dos β - herpesvírus que incluem o Citomegalovírus (CMV). Os HHV – 6 e HHV – 7 compartilham características físicas e biológicas com outros herpesvírus, incluindo grande genoma de DNA de dupla fita, a presença de um núcleocapsídeo e o estabelecimento de um período de latência após a infecção primária[97, 98].

B.1) Epidemiologia:

A infecção primária pelo HHV- 6 ocorre precocemente na vida. Mais de 90% dos lactentes recém – nascidos são soropositivos para HHV -6, refletindo a transferência transplacentária de anticorpos maternos. O pico de aquisição da infecção primária pelo HHV – 6, de seis a 15 meses de idade, corresponde ao pico de aquisição da roséola infantum (exantema súbito) [97].

A infecção primária pelo HHV -7 ocorre levemente mais tarde do que a infecção pelo HHV – 6, com 45% a 75% das crianças infectadas por volta do segundo ano de vida e 90% em torno de sete a 10 anos de idade.

A maior parte dos adultos excreta HHV – 6 e HHV – 7 na saliva e pode servir como fontes primárias para a transmissão do vírus para as crianças. As mulheres excretam HHV 6 – e HHV -7 no trato genital em baixas taxas, mas a transmissibilidade sexual não tem sido demonstrada [97].

B.2) Patogenia

Pouco se sabe acerca da patogenia das infecções associadas ao HHV -6 e HHV-7. O vírus é, provavelmente, adquirido da saliva de pessoas saudáveis e entra no hospedeiro através da mucosa oral, nasal ou conjuntival. Após a replicação viral, em

lugar desconhecido, alto nível de viremia se desenvolve. Após a infecção aguda, HHV – 6 e HHV – 7 entram em latência nas células mononucleares sanguíneas e possivelmente, nas glândulas salivares, rins, pulmões e no sistema nervoso central [97].

O HHV – 6 pode suprimir todas as linhagens celulares dentro da medula óssea, e a infecção ativa pelo HHV -6 está associada com supressão da medula óssea em pacientes transplantados de medula[97].

B.3) **Manifestações Clínicas**

O papel e a frequência das infecções do SNC pelo HSV -6 e HSV -7, em crianças, ainda é desconhecido[99].

Tanto os HHV – 6 e o HHV – 7 são neurotrópicos e podem invadir o SNC. A maioria das infecções pelo HSV -6 são assintomáticas, contudo, é responsável por um terço das convulsões febris em lactentes, raramente causa encefalite e, eventualmente, pode causar meningite em lactentes[2, 99, 100]. Pode causar exantema súbito, podendo exercer papel na esclerose múltipla e na síndrome de Guillain - Barre[100]. O HSV -7 não é causa de nenhuma doença específica, porém, associa-se a convulsões febris, exantema súbito e pode ser causa de encefalites[100, 101].

Um grande estudo encontrou DNA do HHV – 6 no líquido de 6% de crianças e adultos com encefalite focal de causa desconhecida[97]

B.4) **Diagnóstico**

B.4.1) **Liquor:**

O líquido das crianças com convulsões febris associadas ao HHV – 6 é

tipicamente normal. O líquido de raros casos de encefalite e meningoencefalite associadas ao HHV – 6 caracteriza-se por leve pleocitose com predomínio de células mononucleares, glicose normal e proteína normal a ligeiramente elevada[97].

B.4.2) Sorologia

Resposta imunológica (formação de anticorpos do tipo IgM) contra HHV -6 desenvolve – se por volta do quinto ao sétimo dia de doença, com seu pico em torno da segunda ou terceira semana, desaparecendo dentro de dois meses. Aumentos ou decréscimos de quatro vezes nos títulos de anticorpos contra HHV – 6 e HHV – 7 também sugerem infecção ativa (primária ou reativada). Por causa da alta soroprevalência de HHV – 6 na população geral, um único exame de IgG positivo contra HHV -6 ou HHV -7 não tem significado diagnóstico para uma infecção aguda. Devido à possibilidade de reação cruzada, deve –se excluir infecção pelo Citomegalovírus[97].

B.4.3) Técnica de PCR

A técnica de PCR tem sido útil para identificação do HHV -6 e HHV -7. Geralmente é realizada com amostras de sangue periférico, sendo raro resultados positivos no líquido, pois geralmente não causam infecção do SNC[99].

A literatura relata que a monitorização da infecção aguda pelo HSV -6 é importante para distinção entre reativação e a latência do vírus, sendo a técnica de PCR útil para distinção destes quadros[102].

C) *Virus Varicela Zoster*

O vírus varicela – zoster (VZV) causa infecções primárias, latentes e recorrentes. A infecção primária é manifestada como varicela e resulta no estabelecimento de uma infecção latente vitalícia dos neurônios dos gânglios sensoriais. A reativação da infecção latente causa o herpes zoster[103].

O VZV é um herpesvírus humano neurotrópico, que tem semelhanças com o herpes simples, que também é um alfa – herpesvírus.

C.1) **Epidemiologia**

A varicela é caracterizada por uma doença da infância, de alta morbidade, baixa mortalidade e distribuição universal. Geralmente, ocorrem surtos epidêmicos no final do inverno e na primavera, sendo o risco dos mesmos aumentado quando cresce o número de susceptíveis.

O vírus da varicela é transmitido pelas secreções respiratórias e pelo líquido das lesões cutâneas tanto por disseminação através do ar como por contato direto. O período de transmissibilidade varia de um a dois dias antes do aparecimento do exantema até que todas as lesões já estejam em fase de crosta. O período de incubação varia entre 10 e 21 dias (maioria dos casos entre 14 e 16 dias). Contatos domiciliares podem desenvolver doença mais grave que o caso índice. A taxa de ataque secundário em contatos domiciliares varia entre 70 % e 90%.

O Zoster ocorre predominantemente em adultos e pacientes imunodeprimidos de qualquer idade. Em crianças saudáveis, o Herpes – Zoster ocorre principalmente naquelas que tiveram a primoinfecção pelo VVZ intra – útero ou

no primeiro ano de vida, provavelmente devido à resposta imune imatura. A incidência de Herpes – Zoster em crianças que tiveram varicela antes de dois meses de vida é cinco vezes maior do que entre as que tiveram varicela dos dois aos 12 meses de idade[104].

A incidência de complicações neurológicas da varicela é estimada em um a três / 10.000 casos, considerada alta e superestimada, já que casos de varicela não complicada não são computados; além disso, muitos casos de síndrome de Reye foram incluídos, no passado, nas revisões sobre encefalite da varicela [105].

C.2) Patogênese

Acredita-se que a varicela seja uma doença aguda que ocorre após o contato com o vírus, enquanto o Zoster seria decorrente da reativação do vírus em estado de latência, provavelmente nos gânglios sensitivos dorsais, em hospedeiro parcialmente imune[104, 106]. O vírus permanece em estado latente no interior dos neurônios por períodos prolongados. Durante a latência, apenas alguns genes virais são expressos e partículas infecciosas não são formadas e nem liberadas, entretanto, quando ocorre reativação viral, os vírions infecciosos são produzidos de novo e, através dos nervos sensitivos, chegam à pele, onde produzem as vesículas [107, 108]. Geralmente esse período de latência é longo, variando de meses a anos e, é determinado pelo equilíbrio da relação hospedeiro / vírus. A integridade da resposta imune celular e a idade são os fatores mais importantes.

C.3) Manifestações clínicas:

Com relação ao Vírus Herpes – Zoster, quadros de meningite são raramente

diagnosticados durante a fase aguda da varicela nos pacientes com lesões cutâneas típicas e mesmo nos pacientes sem lesões típicas, sendo verificada pleocitose no líquido. Estes pacientes geralmente são assintomáticos e o prognóstico, geralmente, é bom. Meningoencefalites, encefalopatia pós-infecciosa e síndrome de Reye são mais comuns do que os quadros de meningite asséptica[109]. A vasculite causada pelo VZV é uma síndrome que resulta da infecção de grandes vasos no SNC (arterite granulomatosa) levando a trombose e infarto cerebral[110]. A morbidade por complicações do SNC é maior entre pacientes com menos de cinco anos ou mais do que 20 anos de idade [103].

A encefalite é uma complicação mais rara da varicela, embora mais grave, e instala-se, geralmente, cerca de uma semana após o início do exantema, podendo ocorrer antes ou depois[105]. Pode ocorrer de forma súbita ou gradual, com febre, cefaléia, vômitos e alterações do sensorio. Convulsões podem ocorrer em até metade dos casos. Outros achados incluem: ataxia, nistagmo, fala arrastada de início gradual, hiper ou hipotonia, hiperreflexia ou hiporreflexia, sinal de Babinski, hemiparesia e alterações sensoriais[103, 105]. Ataxia cerebelar é achado clínico comum nos quadros de varicela cursando com encefalite sendo, geralmente, agudo e com boa evolução [2, 105, 110]. A incidência é de 1/ 4.000 casos instalando-se, geralmente, entre o terceiro e o oitavo dias após o início do exantema, mas podem ocorrer durante o período de incubação ou após o desaparecimento da erupção [103, 105]. Outras complicações, pouco frequentes, incluem mielite e ventriculite[20]. A recuperação clínica é tipicamente rápida, ocorrendo em 24 a 72 horas e sendo, geralmente, completa [103].

Em 20% a 30% dos casos, o líquor apresenta alterações como pleocitose moderada, com predomínio de linfócitos, e aumento discreto de proteínas; os níveis de glicose são normais[105, 109].

A técnica de PCR é o método mais sensível para o diagnóstico das infecções do SNC pelo VZV [111]. Com o uso dessa técnica, o DNA viral do VZV tem sido encontrado na maioria dos pacientes com Herpes Zoster e complicações neurológicas, nos pacientes com infecção do SNC sem lesões cutâneas, e, também, em pacientes com Herpes Zoster sem manifestações de acometimento do SNC[91, 111-114].

O genoma do VZV também é encontrado em cerca de metade das crianças com ataxia cerebelar, sugerindo que a persistência do VZV no SNC pode exercer papel na manutenção do processo imune presumivelmente associado a essa doença [112].

A detecção intratecal de anticorpos anti – VZV é útil nas complicações neurológicas induzidas pelo vírus, porém os resultados são tardios, uma vez que os anticorpos demoram cerca de dias a semanas para aparecerem após o início dos sintomas neurológicos[91].

A mortalidade atual é provavelmente inferior a 10%, havendo recuperação completa ou quase completa da grande maioria dos pacientes. Pode evoluir para cura em 80% dos casos, para lesão cerebral em 15% e para óbito em 5% [109].

Há dois mecanismos propostos para a patogênese das lesões do SNC. O primeiro refere-se à ação direta do vírus com replicação ativa no SNC. O segundo mecanismo postula a existência de fenômeno mediado imunologicamente, em que

o substrato anatômico fundamental seria a desmielinização [105].

D) Citomegalovírus humano (CMV)

Em pacientes imunocompetentes tanto a meningite quanto encefalites pelo CMV são quadros raros [115-117].

O Citomegalovírus humano é um membro da família Herpesviridae que se encontra distribuído no mundo. Os fontes de transmissão do CMV incluem a saliva, leite materno, secreções cervicais e vaginais, sêmen, fezes, urina, sangue e tecidos ou órgãos transplantados. A transmissão ocorre por contato direto pessoa – pessoa, mas a transmissão indireta é possível através de fômites contaminados.

A citomegalovirose é, geralmente, infecção oportunista e as complicações neurológicas incluem polirradiculopatias, mielites, encefalites e ventriculoencefalites.

A encefalite por Citomegalovírus pode ser difícil de ser diferenciada da demência associada ao HIV [2].

A infecção ativa pelo CMV é melhor confirmada através do isolamento viral na urina, saliva, lavado brônquico, leite materno, secreções cervicais, leucócitos do sangue periférico e tecidos obtidos através da biópsia. Vários métodos são utilizados para a rápida detecção de antígenos de CMV, além da PCR [117].

A técnica de PCR é o método mais sensível para a demonstração do DNA viral [115-118].

O prognóstico das infecções do SNC pelo CMV geralmente é bom, apesar de alguns sintomas poderem persistir por alguns meses [115, 117].

E)Arbovírus

As arboviroses são infecções cujos vírus são transmitidos por vetores artrópodes. As encefalites são os quadros mais comuns, podendo, contudo, ocorrer quadros de meningite asséptica, meningoencefalites, quadros de paralisias flácidas com fraqueza e hiporreflexia [9, 119]. Nos últimos anos, nos Estados Unidos, a maioria dos casos de encefalite por Arbovírus foram causadas pelo Vírus La Crosse e o Vírus St Louis. No verão de 1999, ocorreu um surto de encefalite na cidade de Nova Iorque causado pelo Vírus West Nile [9]. O diagnóstico das Arboviroses é teoricamente possível através da PCR, entretanto, vários primers ainda não foram fabricados para muitos dos arbovírus[119].

F)Vírus Epstein – Barr (EBV)

O EBV é um γ – herpesvírus e infecta mais de 95% da população mundial. É transmitido nas secreções orais por contato íntimo e é eliminado nas secreções orais por mais de seis meses após a infecção aguda e, em seguida, intermitentemente durante toda a vida[120]. A maioria das infecções são assintomáticas, sendo que o SNC está envolvido em 0,5% a 7,5% dos pacientes com infecção pelo EBV[121]. O prognóstico é bom na maioria dos casos (85%). As infecções são mais comuns em crianças abaixo de cinco anos de idade. A mononucleose é uma das manifestações mais comuns caracterizada por febre, faringite, cefaléia, linfadenomegalia, esplenomegalia com leucocitose no sangue e predomínio de linfócitos atípicos [121].

A meningite asséptica é a manifestação mais comum entre as complicações

neurológicas do EBV [120]. As formas mais graves de acometimento do SNC associam-se, mais frequentemente, com quadros de meningoencefalites, apesar de serem relatados quadros de cerebelites e mielites[117, 122]. A encefalite é uma grave complicação da infecção pelo EBV. Geralmente acomete crianças mais velhas e adultos jovens. Os pacientes podem apresentar, entre uma a três semanas, após o início de mononucleose, febre, cefaléia, convulsões, alterações de personalidade, encefalopatia difusa ou alterações focais, como ataxia. Em estudos, recentemente publicados, a mononucleose ocorreu em somente 7% e 18% das crianças infectadas pelo EBV associada a encefalite [121].

O líquido mostra pleocitose leve a moderada, algumas vezes com linfócitos atípicos. Os níveis de proteína e glicose são, geralmente, normais. O diagnóstico melhorou bastante após o advento da PCR e deve estar associado aos exames sorológicos (detecção de anticorpos heterófilos)[121]. O prognóstico dos quadros leves, geralmente, é bom, com recuperação do paciente por volta de uma semana. Sequelas neurológicas podem ser observadas em cerca de 40% dos pacientes com meningoencefalite pelo EBV, podendo ocorrer casos fatais[117, 122].

2- OBJETIVOS DO ESTUDO

- Identificar a prevalência dos principais vírus causadores de infecção do SNC em crianças internadas no Centro Geral de Pediatria (CGP), no período de março de 2004 a setembro de 2005.

Avaliar o papel dos Enterovírus e dos Herpesvírus (HSV -1 e HSV-2) como causa de meningite, meningoencefalite e/ ou encefalites virais.

3- METODOLOGIA

3.1) População Estudada

O presente estudo foi desenvolvido em Belo Horizonte, no Centro Geral de Pediatria (CGP), da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), hospital que é referência para o atendimento de doenças infecto – contagiosas em crianças de zero a 12 anos de idade, pertencentes, principalmente, à classe sócio-econômica de menor poder aquisitivo e cultural.

Foram submetidas à punção lombar 238 crianças à admissão no Centro Geral de Pediatria, no período de março de 2004 a setembro de 2005, com a suspeita diagnóstica de meningite, encefalite ou meningoencefalite viróticas. Destas, 109 (45.7%) preenchem os critérios de inclusão do estudo. Duas crianças (1,8%) foram excluídas devido a posterior recusa de participação no estudo, mesmo após o consentimento inicial dos pais.

3.2) Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal com o objetivo de se determinar a prevalência de casos de meningites, meningoencefalites e/ou encefalites virais causadas por Enterovírus e Herpesvírus nos pacientes internados no Centro Geral de Pediatria, no período de março de 2004 a setembro de 2005.

3.2.1) Critérios de inclusão

3.2.1.1) Critérios clínicos (pelo menos três critérios abaixo)

a) *Para os casos de meningite virótica:*

História aguda de até 72 horas, de início súbito, de febre, cefaléia e vômitos em crianças maiores de dois anos de idade, que se mostra consciente, com bom estado geral. Em crianças menores de dois anos a sintomatologia é geralmente inespecífica: febre (temperatura axilar maior ou igual a 37,8°C), vômitos, irritabilidade, prostração, hiporexia, náuseas, entre outros[4, 23, 81, 93].

Ao exame físico, geralmente se observa criança com estado de consciência preservado (Escala de coma de Glasgow de 15), freqüentemente são observados sinais meníngeos de Kernig e Brudzinski, podendo ser encontrada, ocasionalmente, paralisia do nervo facial ou envolvimento do nervo óculo-motor[4, 23, 93].

b) *Para os casos de encefalite e meningoencefalite virais*

Início agudo de febre (até 72 horas), cefaléia, alterações do nível de consciência, desorientação, distúrbios da fala e do comportamento. Apesar dos sinais neurológicos poderem ser focais, geralmente são difusos e incluem, freqüentemente, hemiparesia e convulsões. Os sinais de envolvimento meníngeo (rigidez de nuca, Kernig, Brudzinski e Lassègue), quase sempre presentes

nas meningoencefalites, podem faltar, principalmente, nos menores de dois anos e nos casos em que o envolvimento cerebral ocorre de forma isolada [2, 9, 93].

i. Crêterios laboratoriais de inclusão

1. *Líquor*

A) Meningoencefalites e meningites viróticas

Crianças com suspeita de infec o meníngea de etiologia viral:

Líquor   admissão no CGP:

- pleocitose - entre 5 a 1000 células/ mm³, com predomínio de células mononucleadas (na fase inicial podem-se encontrar eleva o dos polimorfonucleares).
- Glicose normal (entre 30 e 60 mg/dl), ou alterada
- Proteína normal (40 mg/dl) ou aumentada
- Gram e cultura negativos para bactéria e fungos
- Látex negativo para bactérias comuns (Haemophilus B,

Pneumococcus e Meningococo)

B)Encefalites Viróticas

Crianças com suspeita de encefalite viral podem apresentar líquor normal ou alterado de acordo com os critérios acima descritos, justificando a inclusão no estudo com base nas manifesta es clínicas e / ou achados liquóricos

Outros exames complementares

Foram colhidos, também, outros exames complementares nas crianças com suspeita de meningite, encefalite e /ou meningoencefalite virótica como: hemograma, contagem de plaquetas, eletrólitos, glicemia, proteína C reativa,

hemocultura, de acordo com a rotina do serviço.

3.2.2) Critérios de Exclusão

- Pacientes com paralisia cerebral ou com doença neurológica evolutiva
- Pacientes com qualquer déficit neurológico prévio
- Pacientes com malformações do SNC
- Pacientes com hidrocefalia
- Pacientes com DVP (derivação ventrículoperitoneal)
- Pacientes com fistulas do SNC
- Pacientes com história de traumatismo crânio - encefálico prévio
- Pacientes com culturas do líquido positivas para bactérias ou fungos
- Líquor purulento à coleta

3.2.3) Instrumento de Coleta de dados e Avaliação

Foi preenchido um protocolo de atendimento para cada criança admitida no CGP, sob a forma de um questionário, preenchido pelo médico investigador (anexo 3).

As crianças foram acompanhadas diariamente pelo pediatra responsável e pela equipe de neurologia infantil. O investigador também acompanhou a criança até o final da internação examinando-a nas primeiras 72 horas e depois à alta hospitalar. Na vigência de intercorrências clínicas, estas também eram acompanhadas pelo pesquisador. O líquido colhido de todos os paciente que preenchiam os critérios de inclusão foi enviado para o laboratório da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Departamento de Virologia, em Manguinhos, no Estado do Rio de Janeiro, e foi recebido pelo Dr. Edson Elias da Silva, responsável por tal Departamento e pela realização da Técnica de PCR (método escolhido) e

da cultura viral de células, na tentativa de se determinar o agente etiológico das encefalites/ meningoencefalites ou meningites viróticas das crianças internadas no CGP. Alguns pacientes incluídos no estudo, tiveram seu líquido encaminhado, também, para um laboratório de referência, localizado Belo Horizonte, de acordo com protocolo interno do CGP e os resultados da Técnica de PCR realizada em tal laboratório também foram considerados no estudo atual, mediante autorização da diretoria clínica de tal hospital (anexo 6).

O líquido de todas as crianças com suspeita de meningite, encefalite ou meningoencefalite foram armazenados nos criotubos (material cedido pela Fiocruz) e os que obedeceram aos critérios de inclusão foram conservados em uma temperatura de -70°C e enviados para o laboratório da Fiocruz no Rio de Janeiro. Os resultados foram repassados à medida que os testes foram realizados, através de arquivos enviados por e-mail.

3.2.4) Materiais e Métodos – Laboratório da FIOCRUZ

3.2.4.1)- Isolamento Viral em Culturas Celulares

O isolamento viral foi realizado a partir de líquido (LCR) provenientes de pacientes com quadro clínico de meningite, meningoencefalite e / ou encefalite viral. As amostras de LCR foram inoculadas em culturas celulares, de linhagens selecionadas por permitirem a replicação de enterovírus (DAGAN; MENEGUS, 1986).

A pesquisa do vírus através da inoculação dessas amostras em culturas de células foi feita como descrito no Manual de Diagnóstico da Rede de Laboratórios de Referência para Poliomielite da Organização Mundial de Saúde - OMS (WHO, 2004). As linhagens celulares utilizadas (RD e HEp2) foram cedidas pelo CDC

(*Center for Disease Control and Prevention – Atlanta / Georgia - USA*).

Cada amostra de LCR foi inoculada (volume de 0,2 ml) em tubos contendo $4,0 - 5,0 \times 10^5$ células RD (célula de linhagem contínua proveniente de rabdomyosarcoma humano) e em tubos contendo $3,0 - 4,0 \times 10^5$ células HEp2 (célula de carcinoma epidermóide de laringe humana) e deixou-se adsorver o inóculo por 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo, adicionou-se 1,8 ml de meio de manutenção celular (MEM-Earle's) contendo 2% de soro fetal bovino. Os tubos foram incubados a 37°C e leituras diárias foram efetuadas com o auxílio de um microscópio invertido, por sete dias consecutivos. As amostras onde foram observadas a existência de efeito citopático (ECP) característico de enterovírus foram estocadas a -20°C para posterior identificação por RT-PCR. As amostras negativas na primeira passagem foram submetidas a uma segunda passagem. Para cada grupo de amostras inoculadas, foi utilizado controle celular, onde não foi inoculada nenhuma amostra, sendo constituído apenas de células e meio de manutenção celular.

As etapas de preparação dos tubos com as culturas celulares e as etapas de inoculação das amostras nessas culturas foram procedidas em ambientes físicos separados, a fim de evitar contaminação.

3.2.4.2) Identificação de Enterovírus entre os Isolados

a) RT-PCR

Para detectar os enterovírus isolados, foi utilizada a técnica de RT-PCR. O par de iniciadores (ou *primers*) utilizados nas reações (EVR e EVF) flanqueiam a região terminal 5'NC (não codificante) do RNA, que é uma região conservada e

comum ao genoma de todos os Enterovírus humanos conhecidos. O tamanho do fragmento amplificado esperado é de 153 pb.

A sequência do *primer* EVR (R - *Reverse*) é: ATT GTC ACC ATA AGC AGC C e a posição em que ele se complementa ao genoma é entre os nucleotídeos 596 – 578 (numeração baseada na cepa protótipo de CVA24v). Já a sequência do *primer* EVF (F - *Forward*) é: CTC CGG CCC CTG AAT GCG GCT A (nucleotídeos 466 - 445). Este par de primers é utilizado na rotina de diagnóstico do Laboratório de Enterovírus (dados não publicados).

Foram aliqüotados 2 µl de suspensão celular contendo vírus em tubos de 0,2 ml e este conteúdo foi aquecido a 95°C por 5 minutos para inativação viral. Após a inativação, foram acrescentados 5 µl de tampão para PCR 10X e 50 pmoles do *primer* R, e foi procedida uma etapa de desnaturação do RNA seguida de uma etapa de hibridização do *primer*, submetendo a mistura primeiro a 95°C por 5 minutos e, em seguida, colocando-a em banho de gelo. A seguir, foram adicionados ao tubo: 50 pmoles do *primer* F, 6U de *RNASin*, (Promega), que é um inibidor de RNase, 1,25 U de *Taq DNA polimerase* (Invitrogen), 4 U de transcriptase reversa (*AMV-RT*, Invitrogen), 1,0 µl de dNTP's 10mM (Invitrogen) e água deionizada autoclavada para um volume final de reação de 25 µl. A reação de RT-PCR foi realizada com uma etapa de transcrição reversa de 42°C por 30 minutos, seguida por 30 ciclos de 45 segundos a 95°C, 45 segundos a 55°C e 45 segundos a 72°C, em termociclador *GeneAmp® PCR System 9700* (Applied Biosystems).

As reações de RT-PCR foram acompanhadas por um controle positivo e

um controle negativo. Para isso, foram utilizados os mesmos reagentes e enzimas para as amostras e para os controles. Amostras conhecidas (pertencentes ao grupo dos Enterovírus) foram usadas como controles positivos das reações (volume utilizado de amostra: 2 µl) e água estéril foi usada como controle negativo das reações. Este acompanhamento com os controles foi feito para verificar tanto a eficiência da reação, ou seja, se todos os reagentes estavam viáveis (Controle Positivo), quanto para verificar se houve contaminação na manipulação das amostras ou dos reagentes (Controle Negativo).

A manipulação das amostras e o preparo das misturas de enzimas e reagentes utilizados na RT-PCR foram feitos em ambientes distintos, a fim de evitar contaminação cruzada.

b) Visualização dos Produtos Amplificados em Gel de Acrilamida

Para visualização dos produtos amplificados na RT-PCR, 11 µl de amostra foram misturados a 4,0 µl de tampão de amostra (*Loading buffer 6X*) e a mistura foi aplicada em poços de um gel de acrilamida 10%. Foi utilizado como referência de

tamanho molecular, o marcador *50 bp* (Invitrogen). A corrida da eletroforese foi procedida a 200 Volts em tampão TBE (Tris-Borato-EDTA) 0,5X por 30-40 minutos e, em seguida, o gel foi corado em solução de brometo de etídio (0,1 µg/ml). Os produtos da amplificação foram visualizados em um transiluminador (luz UV).

i. Identificação dos Herpesvírus

1. Extração do Ácido Nucleico (DNA):

Visando a realização da técnica de PCR o DNA foi extraído a partir das a mostras de líquido com a utilização do método de adsorção em sílica descrito por Boom et al, 1990[123]. O seguinte par de iniciadores específicos (primers) descritos por Piiparinen & Vaheri, 1991, foi utilizado[124]:

- a. 5' - AAGGAGGCGCCCAAGCGTCCG – 3'
- b. 5' - TGAAACGGTCGGACATGGGGGT – 3'

A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi realizada da seguinte maneira: adiciona-se 10 µl do DNA extraído a uma mistura composta de 5 µl de tampão para PCR 10 X concentrado, 50 pmoles de cada primer descrito acima, 1,0 µl de dNTP's a 10 mM (Invitrogen), 2,5 U da enzima [®]*Taq DNA polimerase* (Invitrogen) e água deionizada autoclavada para completar um volume final de reação de 50 µl. Em seguida, essa mistura é submetida a 35 ciclos, constando das seguintes temperaturas: 94°C por 45'', 55°C por 45'' e 72°C, por 45'', em

um termociclador. Após o termino, 10µl da reação foi analisada em géis de poliacrilamida a 10% em tampão TBE e coradas com 0,5µg/ml de brometo de etídium. Os produtos foram visualizados em um transiluminador de UV.

4- ASPECTOS ÉTICOS

Ao serem incluídas no estudo, os pais ou responsáveis pela criança assinaram termo de consentimento (anexo 5) que informou quais eram os objetivos do estudo e a importância do mesmo. Este termo também explicou que a criança não deixaria de receber nenhum tratamento necessário e que não realizaria nenhum exame laboratorial, além daqueles já realizados, rotineiramente, no CGP, para os casos de meningite ou encefalite virótica. Os pais ou responsáveis foram esclarecidos sobre a evolução clínica da doença e o tratamento instituído. Os casos que cursaram com seqüelas neurológicas foram, posteriormente, acompanhados pela equipe de neurologia infantil no ambulatório do CGP.

O projeto foi submetido à análise das comissões de ética da FHEMIG e da Faculdade de Medicina da UFMG, sendo aprovado (anexo 4).

5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados dos questionários originais foram transferidos para o banco de dados informatizado pelo pesquisador responsável. Para a confecção do banco de dados, foi utilizado o programa estatístico, SPSS for Windows 9.0, pacote estatístico e de gerenciamento de dados para analistas e pesquisadores. As variáveis quantitativas foram expressas em médias e medianas com seus

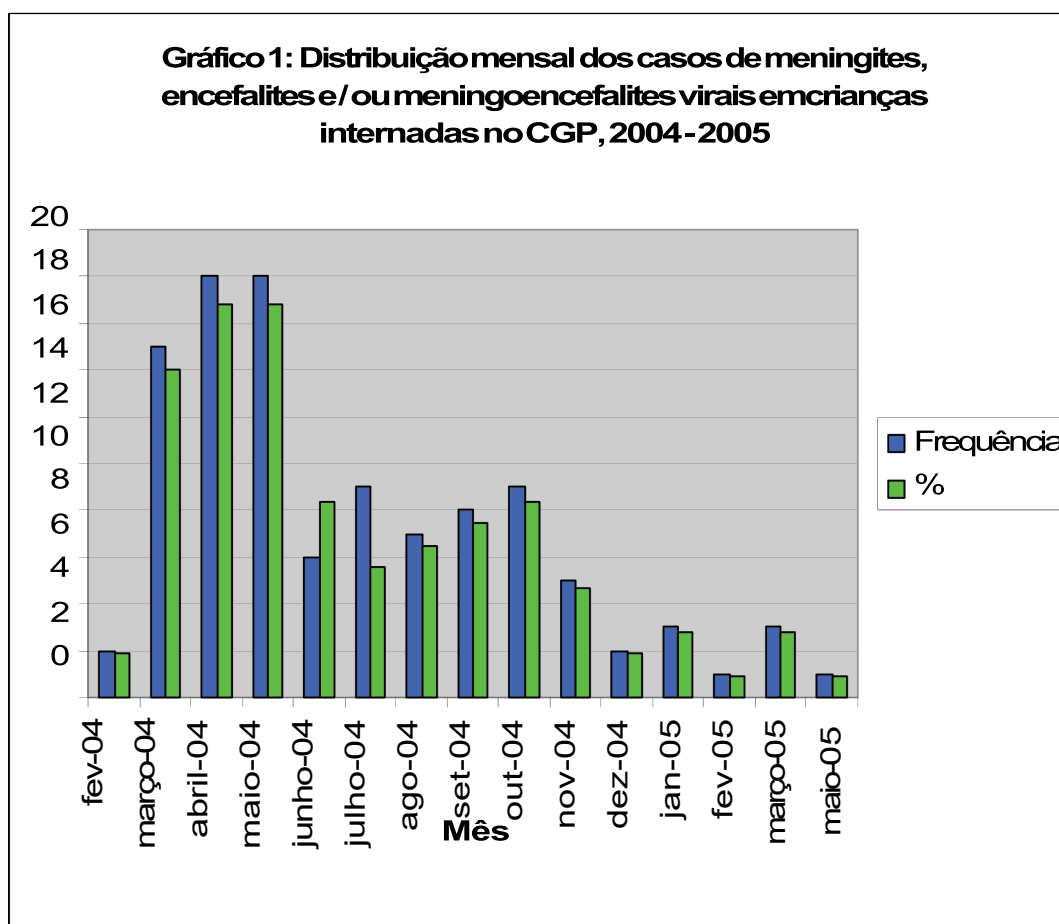
respectivos desvios padrões e amplitudes. Utilizou-se, principalmente, estatísticas descritivas através da confecção de tabelas cruzadas e tabelas de frequência.

Para estabelecer a existência ou não de associação entre as variáveis estudadas foi utilizado o teste *t* de Student para comparação das médias, considerando-se significativo o valor de *p* igual ou inferior a 0,05.

6- RESULTADOS

Entre as 107 crianças incluídas, 62 (57,9%) eram do sexo masculino; 31 (29%) menores de um ano de idade, 33 (30,8%) tinham idade entre 1 e 5 anos, (34,6%) entre 5 e 10 anos de idade e 6 (5,6%) entre 10 e 12 anos de idade. O tempo médio de internação foi de 9,5 dias (IC 95%).

O **gráfico 1** mostra a distribuição mensal de ocorrência dos casos.



As principais características clínicas da amostra (n=107) estão resumidas nas tabelas I, II e III.

Na tabela I, observam-se os principais achados clínicos por ocasião da hospitalização: febre em 94.4% dos pacientes e vômitos em mais de 80% da amostra.

A média do tempo de doença (em dias) antes da admissão hospitalar foi de 2,5 dias (anexo 1).

À internação dos pacientes, os achados clássicos de acometimento do SNC na infecção viral não foram evidenciados na maioria: apenas 45% apresentaram rigidez de nuca e o sinal de Brudzinski foi detectado em menos de um terço da amostra estudada (tab. III). Após 72 horas da hospitalização, rigidez de nuca foi observada em 48% da amostra (tab IV). Em 2% das crianças estavam presentes lesões de varicela. A síndrome mão – pé – boca e o aumento de parótida não foram observados. Em apenas um paciente evidenciou-se alteração da fala (tab II).

Tabela II- Principais características clínicas ao exame físico admissional dos pacientes internados com meningite / meningoencefalite viral, no CGP, entre 2004 – 2005.

	Kernig	Lassègue	Brudzinski	Rigidez de Nuca	Ab. Font. Ant.**	Convulsão	Déficit motor	Def. Coord. M	Alt. Equilíbrio	Exantema	Lesões mucosa *	Alterações da EG
sim	13 (12.1%)	2 (1.9%)	32 (29.9%)	48 (44.9%)	21 (48.8%)	9 (8.4%)	3 (2.8%)	4 (3.7%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	7 (6.5%)
não	94 (87.9%)	105 (98.1%)	75 (70.1%)	59 (55.1%)	64 (59.8%)	98 (91.6%)	104 (97.2%)	103 (96.3%)	100 (93.5%)	105 (98.1%)	105 (97.2%)	101 (93.5%)
total	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)

E.G: escla de coma de Glasgow; Ab Font.Ant: abaulamento de fontanela anterior; Def.Coord.M: déficit da coordenação motora; Alt. Equilíbrio: alteração do equilíbrio; Alterações da EG: alterações da Escala de Coma de Glasgow

* Lesões de mucosa: conjuntivite, enantema ou vesícula ou ulceração de mucosa oral.

**Abaulamento de fontanela anterior em crianças abaixo de 2 anos de idade (n= 43)

Tabela III- Principais características clínicas ao exame físico dos pacientes internados com meningite / meningoencefalite viral 72 horas após a admissão hospitalar no CGP, entre 2004 – 2005.

	Kernig	Lassègue	Brudzinski	Rigidez de Nuca	Ab. Font. Ant. **	Convulsão	Déficit motor	Def. Coord. M	Alt. Equilíbrio	Exantema	Lesões mucosa *	Alterações da EG
sim	17 (15.9%)	9 (8.4%)	16 (14.9%)	51 (47.7%)	9 (20%)	5 (4.7%)	5 (4.7%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	7 (6.5%)
não	90 (84.1%)	67 (62.6%)	60 (56.1%)	25 (23.3%)	67 (62.6%)	71 (66.3%)	70 (67.3%)	75 (70.1%)	72 (67.2%)	75 (70.1%)	73 (68.2%)	70 (65.4%)
Não se aplica*	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)	31 (29%)
total	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)	107 (100%)

E.G: escla de coma de Glasgow; Ab. Font. Ant.: abaulamento de fontanela anterior; Def. Coord M: déficit coordenação motora; Alt. Equilíbrio:

Alteração do Equilíbrio; Alterações da E.G: alterações da Escala de Coma de Glasgow

* Lesões de mucosa: conjuntivite, enantema ou vesícula ou ulceração de mucosa oral.

* Não se aplica: Pacientes que obtiveram alta hospitalar com tempo inferior a 72 horas

** Abaulamento de Fontanela Anterior em crianças abaixo de 2 anos de idade (n = 43)

Na tabela IV, o principal achado em menores de dois anos foi abaulamento de fontanela anterior (49%); entre dois e cinco anos, sinais de Brudzinski (66.7%) e rigidez de nuca (61.9%) sendo esta última o achado mais comum entre cinco e 10 anos (75.7%) e entre 10 e 12 anos (33.3%).

Tabela IV- Sinais clássicos mais comuns de acometimento do SNC segundo idade das crianças à admissão e 72 horas após a internação hospitalar no CGP, entre 2004 – 2005.

Idade	N		Ker adm	Ker 72 hs *	Las Adm	Las 72hs *	Brud adm	Brud 72 hs *	RN adm	RN 72hs *	Ab. Font. adm.	Ab. Fon 72hs *	Conv adm	Conv 72hs *	EG adm	EG 72hs *
< = 2 anos	43 40.2%	Sim	7%	8.4%	0%	2.3%	4.7%	11.6%	18.6%	30.2%	48.8 %	18.6 %	16.3%	9.3%	7%	9.3%
		Não	93%	72%	100%	61.9%	95.3%	74.4%	81,4%	55.8%	55.8 %	67.4 %	83.7%	76.7%	93%	69.8 %
2 a 5 anos	21 19.6%	Sim	23.8%	4.8%	4.8%	19%	66.7%	19%	61.9%	23.8%	0%	0%	4.8%	4.8%	9.5%	14.3 %
		Não	76.2%	76.2%	95.2%	61.9%	33.3%	61.9%	38.1%	57.1%	100 %	81%	95.2%	76.2%	90.5 %	66.7 %
5 a 10 anos	37 34.6%	Sim	21.6%	10.8%	2.7%	8.1%	43.2%	16.2%	75.7%	37.8%	0%	2.7%	2.7%	0%	5.4%	0%
		Não	78.4%	62.2%	97.3%	64.9%	56.8%	56.8%	24.3%	35.1%	100 %	70.3 %	97.3%	73%	94.6 %	70.3 %
10 a 12 anos	6 5.6%	Sim	16.7%	16.7%	0%	16.7%	0%	16.7%	33.3%	33.3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
		Não	83.3%	66.7%	100%	66.7%	100%	66.7%	66.7%	50%	100 %	83.3 %	100%	83.3%	100 %	83.3 %
Total	107 100%															

EG adm: Alterações Escala de Glasgow : entre 14 e 8 à admissão / EG 72hs: Alterações Escala de Glasgow :entre 14 e 8 -72 horas após admissão

Ab.Font adm: Abaulamento de fontanela anterior à admissão / Ab.Font 72hs: Abaulamento de fontanela anterior 72 horas após admissão

Ker adm: Kernig à admissão / Ker 72hs: Kernig 72 horas após admissão

Las adm: Lassègue à admissão / Las 72hs: Lassègue 72hs após admissão

Brud adm: Brudzinski à admissão / Brudzinski 72hs após admissão

RN adm: rigidez de nuca à admissão / RN 72hs: rigidez de nuca 72hs após admissão

Conv adm: convulsão à admissão / Conv 72hs: convulsão 72hs após admissão

* A soma da porcentagem não é 100% pois cerca de 28% dos pacientes obtiveram alta hospitalar com tempo menor que 72 hs

Os exames laboratoriais bioquímicos realizados à admissão das crianças evidenciaram em mais de 60% glicemia entre 60mg/ dl e 110mg/dl (tab V); em 48%, sódio sérico normal. (tab VI).

Tabela V- Valor da glicemia à admissão dos pacientes internados com meningite / meningoencefalite viral no CGP, entre 2004 – 2005.

Glicemia (mg/dl)	Frequência	Porcentagem(%)
< 60	1	.9
60 - 110	63	58.9
> 110	23	20.6
Total	87	81.3
Não realizado	20	18.7
<hr/>		
total	107	100.0

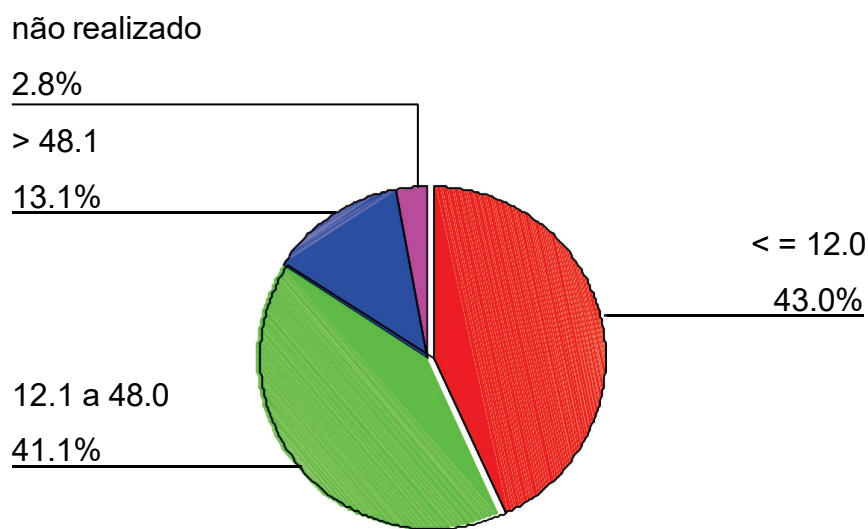
Tabela VI – Nível sérico de Sódio à admissão dos pacientes internados no CGP com meningite / meningoencefalite viral , 2004 – 2005.

Nível sérico de sódio (mEq/dl)	Frequência (n =77)	Porcentagem (%)
< 135	28	26.2
135 -145	48	44.9
> 145	1	1.3
Total	77	72.0
Não realizado	30	28.0
<hr/>		
Total	107	100.0

Em 84% dos casos, os níveis de Proteína C reativa sérica mantiveram-se até 48mg/dl (graf. 2).

Gráfico 2: Níveis de Proteína C reativa sérica em pacientes com meningite, encefalite e /ou meningoencefalite viral à admissão hospitalar no CGP, entre 2004 – 2005.

Níveis de Proteína C reativa sérica



Em 42% dos pacientes o número de leucócitos variou entre 10.000 e 15.0000/ mm³ e em 13% foi encontrado desvio para esquerda. (tab VII). Em 51.2% das crianças abaixo de dois anos de idade verificou-se, ao hemograma, nível de hemoglobina abaixo de 10g/dl , sendo o valor de referência entre 9.5g/dl e 13.5g/dl(tabela VIII)[125].

Tabela VII – Leucograma à admissão dos pacientes internados no CGP com meningite / meningoencefalite viral, entre 2004 – 2005.

Número Leucócitos (mm ³)	Frequencia (n)	Porcentagem(%)
< 4000	1	0.9
4000 - 10000	37	34.6
10000 - 15000	42	39.3
> 15000	24	22.4
Número bastonetes (mm ³)		
< 500	90	84.1
> 500	14	13.1
Não realizaram	3	2.8
Total	107	100.0

Tabela VIII: Valores de hemoglobina sérica de acordo com a faixa etária dos pacientes internados noCGP com meningite / meningoencefalite viral, entre 2004 e 2005

Valor da Hemoglobina				
Idade	< 10	10 - 15	Não realizou	total
< 2 anos	21 (51,2%)	19 (46,3%)	1 (2,4%)	41 (100%)
2-5 anos	2 (9,5%)	19 (90,5%)		21 (100%)
5 - 10 anos	2 (5,6%)	34 (94,4%)		36 (100%)
10-12 anos		6 (100%)		6 (100%)
Total	25 (24%)	78 (75%)	1 (1%)	104 (100%)

Embora 76% das crianças investigadas tenham apresentado contagem de plaquetas dentro dos limites da normalidade, em quase 1/5 da amostra (19%) observou-se plaquetose (tab IX). Entre esses, 15.4% eram menores de dois anos de idade (anexo 2).

Tabela IX– Contagem de plaquetas no sangue à admissão dos pacientes internados com meningite / meningoencefalite viral no CGP, entre 2004 – 2005.

Contagem de Plaquetas	Frequência (n)	Porcentagem (%)
< 150.000	3	2.8
150.000 – 400.000	81	75.7
> 400000	20	18.7
Total realizado	104	97.2
Não realizado	3	2.8
Total	107	100.0

Na tabela X, evidencia-se em 15 pacientes (14%), Teste de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) positivo para Herpes Simples: nove detectados no laboratório de referência de Belo Horizonte e seis no laboratório da Fiocruz. Em 17 crianças (15.9%) a cultura e o teste da PCR positivos para os Enterovírus diagnosticados pelo laboratório da Fiocruz: 2 (1,9%) Echovírus tipo 30 ; 13 (12.1%) Echovírus tipo 6, em um (0,9%) Echovirus tipo 7 e, em um, Coxsackievírus A. Os demais pacientes do estudo (70%) apresentaram teste da PCR e / ou cultura negativos para os vírus testados.

Tabela X- Identificação etiológica através da Técnica de PCR e /ou cultura em pacientes internados com meningite / meningoencefalite viral no CGP, 2004 - 2005

	Método	Agente Etiológico		Frequência	Porcentagem (%)
Casos negativos*	Cultura / PCR			75	70
Casos Positivos*	Cultura/ PCR	Enterovirus		17	15.9
			Echovirus 30	2	1.9
			Echovirus 6	13	12.1
			Echovirus 7	1	0.9
			Coxsackie Virus A	1	0.9
		Herpes Simples		15	14
Total				107	100.0

*Casos negativos: não identificação etiológica pelos métodos de cultura e / ou Técnica da PCR

*Casos positivos: identificação etiológica pelos métodos de cultura e/ ou Técnica da PCR

PCR- Herpes: PCR positivo para Herpes Simples Virus

As principais características clínicas à admissão dos pacientes, cuja PCR foi positiva para Enterovírus estão resumidas nas tabelas XI e XII. Dor de garganta, distúrbio da fala e paresia de membros inferiores estavam presentes em um paciente (5.8%). Em nenhuma criança foi evidenciado sinal de Lassègue, convulsões, déficit de coordenação motora, lesões de mucosa oral, alterações do equilíbrio, exantema ou alterações da Escala de Coma de Glasgow.

Tabela XI - Principais características da história clínica à admissão dos pacientes internados no CGP com Teste da Técnica da PCR positivo para Enterovírus, entre 2004 – 2005

	Febre	Cefaléia	Vômitos	Irritabilidade	Prostração	Hiporexia	Sonolência	Desorientação	Exantema	Coriza	Convulsão	Diarréia
Sim	11 (68.8%)	13 (81.3%)	16 (100%)	6 (37.5%)	7 (43,8%)	6 (37.5%)	4 (25%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)
Não	6 (5,6%)	3 (18.7%)	0 (0%)	10 (62.5%)	9 (56.3%)	10 (62,5%)	12 (75%)	14 (87.5%)	15 (93.8%)	13 (81.2%)	14 (87.5%)	15 (93.8%)
Total	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)

Tabela XII - Principais características clínicas ao exame físico admissional dos pacientes internados com meningite / meningoencefalite viral no CGP, com Técnica de PCR positivo para Enterovírus, entre 2004 – 2005.

	Kernig	Lassègue	Brudzinski	Rigidez de Nuca	*Ab. Font. Ant.	Convulsão	*Déficit motor	*Def. Coord. M	*Alt. Equilíbrio	Exantema	Lesões mucosa *	*Alterações da EG
sim	3 (17.6%)	0 (0%)	5 (29.4%)	10 (58.8%)	4 (23.5%)	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
não	14 (82.4%)	17 (100%)	12 (70.6%)	7 (41.2%)	13 (76.5%)	17 (100%)	16 (97.7%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)
total	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)

Um paciente apresentou paresia de membros inferiores. Em nenhuma criança foi evidenciado sinal de Lassègue, convulsões, déficit de coordenação motora, lesões de mucosa, alterações do equilíbrio, exantema e alterações da Escala e Coma de Glasgow

*Ab Font.Ant: abaulamento de fontanela anterior; Def.Coord.M: déficit da coordenação motora; Alt. Equilíbrio: alteração do equilíbrio; Alterações da EG: alterações da Escala de Coma de Glasgow

A maior incidência de casos ocorreu no mês de março de 2004 (43.8%) e maio de 2004 (37.5%), com tempo médio de internação de 5,6 dias. O principal vírus isolado nestes meses foi o Echovírus tipo 6. Entre as crianças, 32% eram menores de um ano, 29% entre um e cinco anos, 33.5% entre 5 e 10 anos e 5.7% entre 10 e 12 anos.

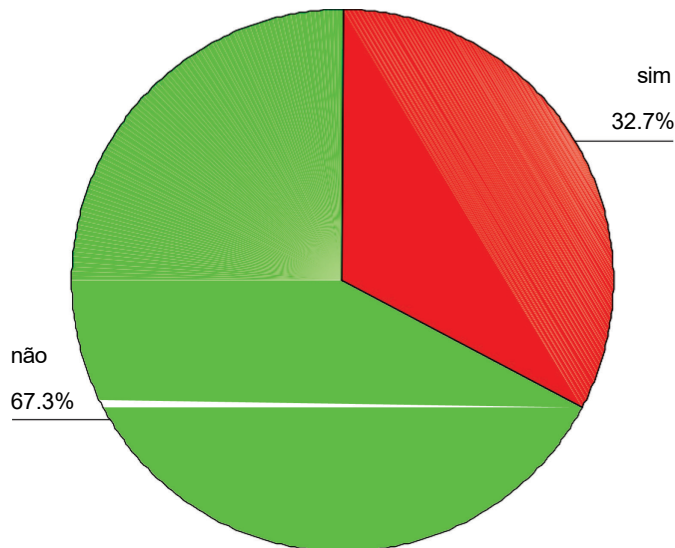
A tabela XIII evidencia as principais características do líquido, mostrando, na maioria dos pacientes, celularidade entre 10 e 1.000 células/ mm³, com predomínio de polimorfonucleares em aproximadamente 50% dos casos e níveis normais de proteinorraquia.

Tabela XIII – Características do Líquor à admissão dos pacientes internados no CGP, com Teste da Técnica da PCR positivo para Enterovírus, 2004 - 2005

Líquor	n	Porcentagem
Celularidade (células / mm ³)		
5 a 10 células	1	5.9%
10 a 1.000 células	16	94.1%
Polimorfonucleares		
> 50%	8	47.1%
< 50%	9	53.9%
Glicose		
< 30mg/dl	0	0%
30 – 60mg/dl	4	23.5%
> 60mg/dl	13	76.5%
Proteína		
< 40 mg/dl	13	76.5%
> 40mg/dl	4	23.5%
Total	17	100%

O gráfico 3 mostra que em 33% dos pacientes com PCR positivo para Enterovírus utilizou-se antibioticoterapia venosa, durante a hospitalização, por tempo médio de dois dias. Aciclovir foi administrado em dois pacientes (12.5%) com média de utilização de 2.5 dias.

Gráfico 3 – Uso de antibióticos venosos durante a hospitalização em pacientes internados no CGP, com Teste de PCR positivo para Enterovírus, entre 2004 – 2005.



À anamnese dos pacientes com suspeita de meningite e/ou meningoencefalite e encefalite herpética, todas as crianças apresentaram história de febre, 10 (66.7%) vômitos, 40% sonolência e mais de 53% convulsões. Coriza e desorientação foram encontrados em um paciente (6.7%)(tab XIV).

Tabela XIV- Principais características da história clínica dos pacientes internados no CGP, com Teste da Técnica da PCR positivo para Herpes Simples à admissão hospitalar, entre 2004 – 2005.

	Febre	Cefaléia	Vômitos	Irritabilidade	Prostração	Hiporexia	Sonolência	Desorientação	Coriza	Convulsão	Diarréia
Sim	15 (100%)	3 (20%)	10 (66.7%)	4 (26.7%)	8 (53,3%)	5 (33.3%)	6 (40%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	8 (53.3%)	2 (13.3%)
Não	(0%)	12 (80%)	5 (33.3%)	11 (73.3%)	7 (46.7%)	10 (66,7%)	9 (60%)	14 (93.3%)	13 (93.3%)	7 (46.7%)	13 (86.7%)
Total	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)

Dor de garganta foi evidenciada em um paciente. Exantema e distúrbio da fala não estavam presentes nos pacientes da amostra

Ao exame físico admissional, 66.6% das crianças apresentaram Escala de Coma de Glasgow abaixo de 15 (entre 8 e 14, sendo duas com Glasgow de 14) e, em 46.7% registrou-se febre (temperatura axilar maior que 37.5%). Rigidez de nuca e convulsão foram evidenciadas em 46.7%. Apenas um paciente apresentou alteração da coordenação motora, lesões de mucosa (herpes labial) e sinal de Kernig. Três pacientes (20%) apresentaram déficit da coordenação motora (tab XV).

Tabela XV - Principais características clínicas ao exame físico admissional dos pacientes internados no CGP com meningite / meningoencefalite viral, com Técnica de PCR positivo para Herpes Simples, entre 2004 – 2005.

	Kernig	Lassègue	Brudzinski	Rigidez de Nuca	*Ab. Font. Ant.	Convulsão	Déficit motor	*Def. Coord. M	*Alt. Equilíbrio	Exantema	Lesões mucosa *	*Alterações da EG
sim	1 (6.7%)	0 (0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)	3 (20%)	2 (13.3%)	0 (0%)	1 (6.7%)	10 (66.6%)
não	14 (93.3%)	15 (100%)	11 (73.3%)	8 (53.3%)	13 (86.7%)	8 (53.3%)	14 (93.3%)	12 (80%)	113 (86.7%)	15 (100%)	14 (93.3%)	5 (40%)
total	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)

*Ab Font. Ant: abaulamento de fontanela anterior; Def.Coord.M: déficit da coordenação motora; Alt. Equilíbrio: alteração do equilíbrio; Alterações da EG: alterações da Escala de Coma de Glasgow

Setenta e duas horas após a admissão, neste mesmo grupo etiológico, três pacientes (20%) encontravam-se afebris; oito (53.3%) com febre até 39.5°C e os demais (26.7%) obtiveram alta hospitalar afebris com até 72 horas após a internação. Os sinais meníngeos como Brudzinski, Lasségue, alterações da coordenação motora e lesões de mucosa oral foram evidenciados em um paciente (6.7%). Convulsões em mais de 33% das crianças e rebaixamento do nível de consciência (Escala de Glasgow entre 8 e 14) foram encontrados em sete pacientes (46.7%). Déficit motor foi evidenciado em três pacientes (20%) (tab XVI).

Tabela XVI- - Principais características clínicas até 72 horas após admissão dos pacientes internados no CGP com meningite / meningoencefalite viral, com Técnica de PCR positiva para Herpes Simples, entre 2004 – 2005.

	Kernig	Lassègue	Brudzinski	Rigidez de Nuca	*Ab. Font. Ant.	Convulsão	Déficit motor	*Def. Coord. M	*Alt. Equilíbrio	Exantema	Lesões mucosa *	*Alterações da EG
sim	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (20%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	3 (20%)	3 (20%)	2 (13.3%)	0 (0.%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
não	15 (100%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	12 (80%)	13 (93.3%)	10 (63.7%)	12 (80%)	12 (80%)	13 (86.7%)	15 (100%)	14 (93.3%)	8 (53.3%)
total	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)

*Ab Font.Ant: abaulamento de fontanela anterior; Def.Coord.M: déficit da coordenação motora; Alt. Equilíbrio: alteração do equilíbrio; Alterações da EG: alterações da Escala de Coma de Glasgow

Entre os 10 pacientes (66.6%) que apresentaram alteração do nível de consciência, 50% apresentavam quadro compatível com meningoencefalite, devido à presença de sinais meníngeos associados e os demais quadros compatíveis com encefalite. Os achados mais comuns nessas crianças com encefalite herpética foram, à anamnese, convulsões (100%), sonolência (80%), vômitos (80%) e hiporexia (60%); e, ao exame físico admissional, convulsões (53,3%) e déficit motor (60%). Ataxia de tronco foi evidenciada em uma criança. Todos os pacientes fizeram uso de aciclovir venoso.

À anamnese, das quatro crianças que obtiveram alta hospitalar até 72 horas após a hospitalização registrou-se febre em 100% , vômitos em 75% e cefaléia, irritabilidade, prostração, hiporexia, sonolência e diarreia em 25%. Ao exame físico admissional todas essas apresentaram Glasgow de 15 e, 25%, rigidez de nuca e convulsão. Em 75% das crianças, o líquor se apresentava normal, com celularidade abaixo de cinco células / mm³. Um paciente apresentou líquor alterado com pleocitose acima de 100 células /mm³, 54% de polimorfonucleares, 46% de mononucleares, proteinorraquia de 41 e glicorraquia e 61. Uma criança não apresentou sinal meníngeo à admissão e à alta hospitalar. Entre essas crianças, 75% não utilizaram antibióticos venosos. Em nenhuma criança foi administrado Aciclovir.

O tempo de internação médio foi de 18.2 dias, tendo 26.6% dos pacientes permanecido no hospital por até três dias e receberam alta hospitalar em boas condições clínicas (tab XVII). A maior incidência de casos ocorreu em abril de 2004 (66.7%), sendo 40% menores de um ano e 40% com idade entre um e cinco anos. À alta hospitalar apenas um paciente apresentava, ainda, déficit motor ao exame físico.

Tabela XVII- Tempo médio (em dias) de internação dos pacientes internados no CGP, com Técnica de PCR positiva para Herpes Simples, entre 2004 – 2005.

herpes	Média dias	N	*DP
sim	18.2667	15	12.7305
nao	4.8202	89	3.3014
sem informacao	4.6667	3	3.7859
Total	6.7009	107	7.2622

**DP: desvio padrão*

Os achados do líquido inicial, nos pacientes com PCR positivo para Herpes Simples, evidenciaram, em 20%, celularidade abaixo de cinco células, em 20% celularidade entre cinco e 10 células, em 60% celularidade entre 10 a 1.000 células. Houve predomínio de polimorfonucleares (>50%) em 20% da amostra, tendo 53% proteinorraquia normal (< 40mg/dl). O nível de glicose no líquido não esteve reduzido nas crianças avaliadas. (tab XVII). Foram encontradas hemácias no líquido em 50% dos casos.

Tabela XVIII- Características do Líquor à admissão dos pacientes internados no CGP, com Teste da Técnica da PCR positivo para Herpes Virus, entre 2004 – 2005.

Líquor	n	Porcentagem
Celularidade (células / mm ³)		
< 5 células	3	20%
5 a 10 células	3	20%
10 a 1.000 células	9	60%
Polimorfonucleares		
> 50%	3	80%
< 50%	12	20%
Glicose		
< 30mg/dl	0	0%
30 – 60mg/dl	5	33.3%
> 60mg/dl	10	66.7%
Proteína		
< 40 mg/dl	8	53.3%
> 40mg/dl	7	46.7%
Total	15	100%

Antibióticos venosos foram utilizados em mais de 53% das crianças, com tempo médio de utilização de 3.6 dias. Aciclovir foi administrado em 11 pacientes (73.3%) com tempo médio de duração do tratamento de 12.6 dias. Quatro pacientes do estudo não utilizaram aciclovir venoso pois obtiveram alta hospitalar com tempo inferior a 72 horas de internação.

Entre os pacientes com o Teste de PCR positivo para Herpes, oito (53.3%) realizaram Tomografia Computadorizada (TC) à admissão, estando normal em 6 (40%). Em um paciente foram identificadas atrofia cortical e desmielinização e, em outro, área hipodensa em região parietal e parieto – occipital direita.

7- DISCUSSÃO

7.1) Discussão da Metodologia

O principal desafio de um estudo observacional é lidar com as diferenças extrínsecas entre os grupos, ou seja, o viés de suscetibilidade. Além disto, os pacientes podem sair do estudo antes do final do acompanhamento, ou até mesmo optarem pela não adesão ao mesmo, fato observado em dois pacientes do atual estudo (viés de seleção).

Num estudo transversal, todas as observações são feitas em cada indivíduo em uma única oportunidade. Por isto, ainda que a construção do questionário procure revelar dados sobre momentos diferentes, as informações relativas a tempos passados são obtidas de forma indireta, isto porque dependem da memória e dos interesses peculiares dos indivíduos em relação aos temas de investigação.

Outra limitação do estudo é o viés de informação e, para evitá-lo, algumas estratégias podem ser implementadas: avaliar a confiabilidade e a validade dos questionários e dos testes médicos a serem empregados, treinar os entrevistadores e técnicos responsáveis pela realização dos testes, efetuar o controle da entrada de dados, realizar a análise periódica dos dados, buscando identificar a ocorrência de inconsistências nos dados.

Este tipo de estudo é ineficiente para desfechos raros ou que apresentam um período de indução longo. São geralmente caros, embora algumas estratégias possam ser adotadas visando à redução dos custos.

A técnica de PCR e da cultura viral de células foram os métodos utilizados na tentativa de se determinar o agente etiológico das encefalites/ meningoencefalites ou

meningites viróticas das crianças internadas no CGP. O líquido de todas as crianças com suspeita de meningite / encefalite foram armazenados nos criotubos e os que obedeceram aos critérios de inclusão foram conservados em uma temperatura de -70°C e enviados para o laboratório da Fiocruz. Algumas amostras também foram encaminhadas, concomitantemente, para o laboratório de referência em Belo Horizonte.

A pesquisa de sinais e sintomas obtida a partir da anamnese inicial realizada pelo médico plantonista da unidade de internação é dependente da memória dos cuidadores da criança e contém viés que não permite precisar se a febre relatada era devida a um quadro sistêmico ou secundária à invasão do SNC. Os resultados apresentados na tabela I representam melhor a real avaliação de duração dos sinais e sintomas uma vez que os pesquisadores do estudo refaziam a anamnese, através de um protocolo (anexo3), após a inclusão do paciente.

7.2) - Discussão dos resultados da amostra como um todo

Ao se analisar a amostra como um todo, não se observou em 93.5% dos pacientes analisados, ao exame físico admissional, manifestações clínicas típicas de encefalites e/ ou meningoencefalites virais como comprometimento do nível de consciência, sonolência, confusão mental, distúrbios de comportamento, distúrbios psicóticos, coma, além de convulsões e déficits focais, sugerindo que a maioria dos casos do estudo, possivelmente, foram devidos a meningites virais, podendo ser confundida com quadros iniciais de meningites bacterianas, cujo processo inflamatório é pouco intenso no Sistema Nervoso Central. Estes pacientes também poderiam estar cursando com manifestações

atípicas de acometimento do SNC. Sendo assim, as crianças só foram incluídas no estudo, a partir do momento em que, todos os critérios de inclusão foram respeitados.

À admissão, 60% das crianças estavam afebris, contudo, nota-se uma inversão na curva térmica 72 horas após a internação hospitalar, sendo a febre verificada em 56% dos pacientes, podendo ser explicada tanto pelo fato de haver um maior acompanhamento da curva térmica, assim como a ocorrência da viremia com maior inóculo partir do terceiro dia nas infecções pelos Enterovírus[14].

Houve predomínio discreto do sexo masculino em relação ao sexo feminino, sendo que 1/3 das crianças eram menores de um ano de idade e 1/3 entre um e cinco anos, sendo este achado, padrão encontrado nas doenças infecciosas de um modo geral.

A baixa detecção geral de sinais meníngeos no momento da internação hospitalar poderia ser explicada pela precocidade em que a criança foi trazida ao hospital, pois a média de dias de doença, antes da internação hospitalar, foi de 2.5 dias, sendo febre, vômitos, prostração, hiporexia, sonolência e irritabilidade os sintomas iniciais mais comuns.

Deve-se também levar em consideração uma possível variação individual do examinador em detectar os sinais meníngeos no momento da admissão e 72 horas após a hospitalização. Contudo, esta possibilidade é de menor interferência por se tratar de um Hospital de referência na condução de casos de infecção do SNC.

Verificou-se que 40% das crianças eram de idade inferior a dois anos e apresentaram poucos sinais de acometimento meníngeo ao exame físico admissional, assim como naquele realizado 72 hs após a internação, o que pode ser comum nesta faixa etária[126]. Já nas crianças entre dois e cinco anos, sinais meníngeos como, Lassègue e

rigidez de nuca, foram observados em mais de 60% dos casos, achado esperado para esta faixa etária, que já apresentam mais sinais de localização da infecção do SNC[126].

A inter-relação clínico – laboratorial do binômio infecção – sangue é muito marcante e deve ser interpretada dentro de um contexto que inclua dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. No estudo, em 35% das crianças a contagem de leucócitos apresentava-se entre 4000 células/mm³ e 10.000 células/mm³, em 39,3% entre 10.000 células/mm³ e 15.000 células/mm³, totalizando 2/3 da amostra evoluindo com níveis de leucócitos normais ou aumentados. Este achado é contrastante com a clássica observação registrada na literatura médica que evidencia, nas infecções viróticas iniciais, leucopenia com neutropenia e linfocitose, exceto nas infecções por Herpes Vírus que podem cursar com leucocitose e neutrofilia, aspecto também evidenciado no presente estudo[127].

Nos pacientes cujo leucograma detectou número de leucócitos acima de 15.000 células/mm³ (27% da amostra), a neutrofilia ocorreu em 87% dos casos, tendo 13% apresentado desvio para a esquerda. Em fase inicial de viroses, este achado é descrito por diversos autores, podendo chegar a 1/3 dos casos [127].

Hiponatremia aguda ocorreu em 26% dos pacientes do estudo, sendo esta, geralmente, atribuída à Síndrome Inadequada de Hormônio Anti - Diurético (SIADH) em casos agudos de doenças que acometem o SNC [128, 129]. Muitos trabalhos científicos mostram uma discrepância na proporção de crianças com meningite evoluindo com a SIADH: há uma variação entre 7% a 88% dos casos. Esta discrepância pode ser atribuída à dificuldade de se definir os critérios clínicos e laboratoriais para a SIADH, ou seja, cada estudo tem uma definição própria e diferente para tal síndrome[129]. Contudo, outras

causas de hiponatremia podem estar relacionadas e muitas vezes não são diagnosticadas, como a desidratação hiponatrêmica, e a síndrome perdedora de sal pelo tecido cerebral, podendo, muitas vezes, ser confundidas com a SIADH[128]. Em estudo realizado por Jayakumar I e cols (2006), foram incluídas 1371 crianças na Unidade de Terapia Intensiva; entre estas, 385 (28%) apresentavam doença primária do SNC, sendo 58 hiponatrêmicas. As causas da hiponatremia foram: SIADH em 19 casos (33%), desidratação hiponatrêmica em 16 casos (28%), hiponatremia induzida por drogas em 22% dos casos e em 17%, a síndrome perdedora de sal pelo tecido cerebral (CSW), condição clínica atualmente pouco conhecida, caracterizada por hiponatremia acompanhada por desidratação, poliúria, baixa osmolaridade plasmática, alta concentração de sódio urinário e osmolaridade urinária normal ou aumentada[128].

A literatura relata que a síndrome inadequada de hormônio anti – diurético pode ocorrer em casos de meningites e meningoencefaltes virais. Há relato de que 9% das crianças com meningite por Enterovírus apresentaram tal síndrome, sendo os sintomas notados 36 horas após a admissão hospitalar com duração menor que dois dias[14].

Sendo assim, no presente estudo, não é possível afirmar que a SIADH foi a principal causa da hiponatremia dos pacientes, uma vez que não era objetivo do estudo a caracterização da síndrome com seus respectivos critérios clínicos e laboratoriais, como osmolaridade plasmática baixa, ausência de desidratação ao exame físico, débito urinário normal ou reduzido, alta concentração de sódio na urina com conseqüente aumento da osmolaridade urinária, assim como, também, não foram estabelecidos critérios diagnósticos para desidratação hiponatrêmica e a síndrome perdedora de sal pelo tecido cerebral [128].

A proteína C reativa sérica, em 84% dos casos, apresentou nível até 48mg/dl, o que reforça o fato de que, na maioria das infecções virais, geralmente, os níveis da Proteína C reativa permanecem dentro da faixa de normalidade ou com discreta elevação. Em 13% dos pacientes observou-se valor acima de 48.1mg/dl, fato também documentado na literatura como ocorrência em infecções virais e que reforça o comportamento inespecífico deste teste[130]. Nestes casos, a análise conjunta do líquido, um exame físico cuidadoso, associados a outros testes laboratoriais, como o leucograma, irão ser úteis na distinção entre infecções bacterianas e viróticas, além de evitar o uso indiscriminado de antibióticos em casos de meningites virais[131].

Plaquetopenia pode ser observada nas infecções virais, contudo, na presente investigação, em 76% dos pacientes a contagem de plaquetas foi normal (entre 150.000 e 400.000). Plaquetose ocorreu em 19% dos casos. Entre esses, nos 15.4% menores de dois anos de idade, também foi encontrado uma maior porcentagem de pacientes com nível de hemoglobina abaixo de 10mg/dl , podendo a anemia ferropriva explicar possíveis casos de trombocitose encontrados no estudo.

7.3)Discussão dos resultados quanto aos virus isolados no estudo

O objetivo primário do estudo foi identificar os principais agentes virais causadores de meningites e/ou meningoencefalites e encefalites virais. Os Enterovírus e os Herpes Virus foram os vírus isolados através das técnicas de isolamento viral em cultura de células e / ou técnica da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) . A identificação de tais agentes etiológicos possibilita o conhecimento da circulação dos sorotipos predominantes. Quanto aos Enterovírus, é importante a determinação dos sorotipos específicos que podem estar associados a diferentes manifestações clínicas e

prognósticos. De acordo com a literatura médica, o predomínio dos sorotipos dos Enterovírus mudam com o tempo e muitas vezes podem estar acompanhados por epidemias. Na atual investigação, não se pode confirmar este fato em função do pequeno número de agentes isolados[10, 13, 15].

7.4) Discussão dos resultados dos pacientes com teste da PCR positivo para Enterovírus

No presente estudo, entre o total de pacientes da amostra analisada, os Enterovírus foram isolados em 16% e os Herpes Vírus em 14%. Entre os Enterovírus, observou-se que houve predomínio do Echovírus tipo 6 (12,1%), seguido do Echovírus tipo 30 (1.9%), sendo que no Brasil, estudos mostram que o principal sorotipo isolado é o Echovírus tipo 30[17]. Dos Santos e cols (2006) realizaram um dos maiores estudos sobre meningites causadas por Enterovírus no Brasil, no período de 1998 a 2003, e constataram que os Enterovírus foram isolados em 15.8% do total da amostra analisada (total de 1022 amostras). Neste estudo, ocorreram cinco epidemias (288 casos): três no estado do Paraná causadas pelo Echovírus 30(entre 1998 e 1999: 101 casos; entre dezembro de 2000 a janeiro de 2001: 48 casos e entre outubro e novembro de 2001: 56 casos); uma epidemia no Estado de Pernambuco entre abril de 2002 e junho de 2002 com 70 casos e uma epidemia no Estado do Rio Grande do Sul, no mês de março de 2003 com 13 casos. Com relação aos casos esporádicos de meningite viral no Brasil, este estudo mostrou que os Estados envolvidos foram: Rio de Janeiro, Paraná, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Distrito Federal, Alagoas, Minas Gerais, Goiás e Ceará. O total de casos foi de 734, sendo isolados Enterovírus em apenas

8% dos casos, e apenas uma amostra proveniente do Estado de Minas Gerais. Considerando as epidemias e os casos esporádicos, o estudo isolou Enterovírus em 15.8% do total da amostra, e dentre esses, em 85.2% foi isolado o Echovirus tipo 30[17]. Comparando este estudo com a atual investigação, pode-se detectar que a porcentagem geral de isolamento de Enterovírus no Brasil (15,8%) foi similar ao isolamento da atual investigação (16%). Contudo, no estudo, somente uma amostra de Minas Gerais foi incluída, limitando a comparação deste trabalho com a atual investigação, que é pioneira no Estado de Minas Gerais até o presente momento. Desta forma, não se pode inferir que o Echovírus tipo 30 não foi o tipo mais prevalente nesta investigação devido ao isolamento viral abaixo do esperado quando comparado com a literatura. Há, também, a possibilidade de outros agentes virais estarem circulando no Estado de Minas Gerais de forma mais prevalente que não o Echovírus tipo 30 como, por exemplo, o Echovírus tipo 6 que foi detectado em 12.1% dos casos.

Mais de 60% dos pacientes com PCR positivo para Enterovírus tinham idade entre zero e cinco anos, o que é confirmado pela literatura que relata que as enteroviroses ocorrem principalmente em crianças entre um e quatro anos de idade, predominantemente nos menores de um ano[10, 12].

Os sintomas mais encontrados foram inespecíficos: febre (100%), vômitos (82%) e cefaléia (58%), sendo que os pródromos clássicos da infecção pelo Enterovirus como faringite, exantema, dor abdominal e diarreia não ocorreram em um percentual significativo. Os sinais meníngeos clássicos de acometimento do SNC, principalmente Kernig e Brudzinski foram pouco identificados, 17.6% e 29.4% respectivamente.

Verificou-se que as mães procuraram o serviço médico por volta do segundo dia de doença (média de 2,4 dias). Considerando que estudos relatam o aparecimento dos sintomas clínicos e sinais de acometimento do SNC por volta do segundo ou terceiro dia de infecção, no qual ocorre viremia e envolvimento de sítios secundários, sugere-se que as crianças do estudo foram examinadas e submetidas à punção lombar precocemente[14]. Ocasionalmente, os sintomas de acometimento do SNC nas infecções por Enterovírus podem aparecer tardiamente, indicando que a multiplicação ocorra posteriormente, juntamente com a viremia maior[14].

Porém, em se tratando da população atendida no CGP (maioria dos pacientes com nível sócio – econômico e cultural baixos) questiona-se a veracidade da informação do tempo de doença em relação ao acometimento do SNC (média de 2,4 dias) devido ao viés de memória, podendo as manifestações clínicas sistêmicas iniciais do acometimento do SNC superporem-se às de virose que comumente precedem o quadro. Sugere-se que os cuidadores das crianças procuraram atendimento médico devido à presença de sintomatologia inespecífica, o que é esperado em se tratando de infecções virais nas quais os níveis de citocinas no sangue são mais baixos em relação às infecções bacterianas, originando clínica mais sistêmica .

O que também poderia justificar a ausência de sintomas específicos é o fato de 1/3 das crianças do estudo serem menores de dois anos de idade, faixa etária na qual os sinais de acometimento do SNC podem estar ausentes, envolvendo mais manifestações sistêmicas inespecíficas, não localizando o acometimento meníngeo pelo agente infeccioso[4, 10, 15].

Em um paciente foi isolado o Vírus Coxsackie A cuja clínica foi: diarreia, prostração, vômitos, febre, hiporexia e dor em membros inferiores. Ao exame físico admissional constou-se rigidez de nuca e paresia de membros inferiores, sugerindo quadro de paralisia flácida ou síndrome poliomiélica, resultante de lesões de células do corno anterior da medula. Em concordância com a literatura, foi um caso esporádico, tendo o paciente ficado internado por 14 dias, tendo alta hospitalar ainda com déficit motor[11].

Na atual investigação, não se identificou caso de meningite e /ou meningoencefalite por Enterovírus no período neonatal. No hospital do estudo, crianças desta idade são internadas em enfermaria própria não pertencentes à Clínica de Doenças Infecto – Parasitárias do CGP onde a investigação foi realizada.

Sendo o líquido um grande definidor de acometimento meníngeo, inclusive etiológico, considerou-se pleocitose para as infecções por Enterovírus, aquele cuja celularidade foi superior ou igual a cinco células / mm³, ou seja o limite máximo de normalidade de células em crianças fora do período neonatal[4, 25].

A análise do líquido admissional das crianças, com tempo médio de doença de 2,4 dias e diagnóstico de meningite e /ou meningoencefalite por Enterovírus, evidenciou pleocitose variando entre 10 e 1.000 células/ mm³ em 95% dos casos, com predomínio de polimorfonucleares em 47% dos casos e, em 76% proteinorraquia acima de 40mg/dl. Estes achados são concordantes com os citados pela literatura que relata média de leucócitos no líquido entre 100 e 500 células/ mm³, além da possibilidade do predomínio de polimorfonucleares entre o primeiro e o segundo dia de doença e níveis de proteína aumentados[3, 14, 22-24].

A média de internação das crianças com PCR positivo para Enterovírus foi de 5,6 dias, o que poderia ter sido menor, caso o teste da PCR tivesse sido realizado precocemente. O tempo de doença nos pacientes do estudo foi de, aproximadamente, oito dias, compatível com o registrado em outras avaliações de ser por sete dias a duração aproximada da enfermidade[10, 11, 14].

A temperatura axilar retornou ao normal por volta do terceiro dia de internação, ocorrendo desaparecimento dos sinais meníngeos por volta de uma a duas semanas. No presente estudo, à alta hospitalar, 100% das crianças estavam afebris e apenas um paciente apresentava sinal de Brudzinski, rigidez de nuca e déficit motor (paresia de membros inferiores).

Foi observado em 33 % destas crianças a utilização de antibioticoterapia venosa durante a hospitalização por um tempo médio de dois dias. Em 12,5% das crianças utilizou-se aciclovir, com tempo médio de 2,5 dias. O uso de antibióticos venosos poderia ser justificado pelo fato de que quadros iniciais de meningites virais podem simular quadros de meningites bacterianas com pleocitose e predomínio de polimornucleares no líquido[3, 4, 22-25, 93].

Como citado anteriormente, os principais sintomas à admissão dos pacientes com Teste de PCR positivo para Enterovírus foram: febre, vômitos e cefaléia. Ao exame físico, nenhuma criança encontrava-se com rebaixamento do nível de consciência (glasgow menor que 15) e apenas uma criança apresentava déficit motor. Diante de tais achados, o estudo questiona a indicação do uso do Aciclovir em tais pacientes, assim como, questiona a suspensão do mesmo após uma média de 2,5 dias, uma vez que em casos de suspeita de encefalite por Herpes, a interrupção da droga deve ocorrer, de acordo

com alguns estudos, somente após 72 horas do início dos sintomas e somente se o paciente apresentar o Teste de PCR negativo associado a evolução clínica favorável[33, 89, 132]. Mesmo assim, outros estudos demonstram que um PCR negativo antes de 72 horas do início da doença deve ser repetido dentro de quatro a sete dias para realmente confirmar ou excluir uma infecção por Herpes, não justificando a suspensão do Aciclovir[33, 133].

Os principais fatores que contribuem para um aumento direto dos custos na conduta de um paciente com meningite por Enterovírus incluem as visitas médicas, as admissões hospitalares, as visitas de emergência no quarto dos pacientes, medicamentos, procedimentos como punção lombar e tomografias de crânio, reinternações e seguimento dos pacientes após a alta. Custos indiretos são caracterizados como faltas escolares ou restrição nas atividades habituais[3, 16]. Um dos objetivos indiretos do estudo foi mostrar que intervenções que visam diagnóstico precoce ou diminuição da duração e necessidade de hospitalização irão afetar significativamente o custo do tratamento da meningite por Enterovirus[3, 14, 16, 28].

Apesar da apresentação clínica, por si só, poder sugerir diagnóstico de infecção por Enterovírus, a detecção do vírus pelo método da PCR, deveria ser realizada rotineiramente para que um diagnóstico rápido permitisse uma intervenção terapêutica, caso necessário[28]. Uma detecção precoce da etiologia viral iria levar à diminuição da realização de testes diagnósticos desnecessários, redução no tempo de uso de antibióticos, antivirais e duração da internação. Na maioria dos pacientes, crianças em particular, nas quais uma infecção do SNC é suspeitada, a internação hospitalar geralmente ocorre enquanto se aguarda o resultado dos testes diagnósticos, assim como início de

antibioticoterapia empírica e tratamento suportivo. Nos Estado Unidos, Ceftriaxona ou Cefotaxima são iniciados enquanto se aguarda os resultados das culturas para bactérias[3, 14, 16, 28]. No CGP, os antibióticos mais utilizados, dependendo da faixa etária são: Ampicilina, Cloranfenicol associado à Ampicilina, Penicilina Cristalina e Ceftriaxona. Se o paciente com meningite por Enterovírus evolui bem clinicamente e os resultados das culturas para bactérias e fungos forem negativos após 48 a 72 horas, a antibioticoterapia empírica é interrompida e o paciente deveria receber alta hospitalar com acompanhamento clínico ambulatorial. No entanto, não se observa alta hospitalar precoce no CGP e o motivo pelo qual a redução do número de internações hospitalares, assim como o uso de antibióticos e o tempo de hospitalização ainda não reduziram não está totalmente esclarecido. Este fato pode estar relacionado à cultura médica de se internar sempre os pacientes com suspeita de meningite em fase inicial tanto nos hospitais públicos quanto nos privados e, particularmente no CGP o baixo nível sócio – econômico – cultural da população atendida é, geralmente, considerado.

No hospital do estudo, a Técnica de PCR não é realizada, regularmente, para pesquisa de agentes virais em todos os pacientes. Geralmente, a sua realização depende de vários fatores, como gravidade do caso, liberação de verba pelo Estado, entre outros.

O resultado das culturas geralmente são liberados com 72 horas. Se a técnica de PCR fosse realizada de forma rotineira, um resultado positivo para Enterovírus confirmando a sua suspeita diagnóstica, deveria ser seguido da interrupção imediata dos antibióticos e alta hospitalar precoce. Por outro lado, a maioria das culturas no sangue e no líquido permitem a detecção de bactérias em 24 horas e não em 48 horas como era ensinado no passado. Não seria mais necessário deixar o paciente internado por 48 horas,

como ocorre em locais onde possa ser garantido o adequado controle ambulatorial dos casos. Dependendo do resultado das culturas, se as mesmas forem negativas com 24 horas confirmando a suspeita de meningite por Enterovirus pela técnica de PCR, e quadro clínico compatível, seria indicada a alta hospitalar do paciente[28].

7.5) Discussão dos resultados dos pacientes com teste da PCR positivo para Herpes Vírus

Entre os 15 pacientes com diagnóstico de encefalite e /ou meningoencefalite herpética, em 60% foi identificado o Herpes Vírus tipo 1 sendo este achado compatível com estudos que sugerem que tal vírus é o mais comum em crianças no Brasil, fora do período neonatal[36].

Dentre as manifestações clínicas, observou-se, principalmente, à anamnese, relato da presença de febre em 100% dos casos, prostração (53.3%), vômitos (67%), sonolência (40%) e convulsões (53.3%), achados compatíveis com o quadro prodromico das encefalites por Herpes Simples. Manifestações comuns, que ocorrem na maioria dos pacientes segundo a literatura[42, 126, 134], como desorientação, foi relatada em apenas um paciente deste estudo. Alterações do comportamento ou da memória não foram registradas em nenhum paciente.

Ao exame físico admissional, observou-se alteração do nível de consciência (Glasgow abaixo de 15) presentes em 60% dos pacientes, compatíveis com quadros de encefalites e /ou meningoencefalites. As demais crianças provavelmente estariam cursando com quadros de meningites. Este fato discorda do citado pela literatura que relata serem raros quadros de meningites sem acometimento encefálico por Herpes

Simples[20, 33, 49]. Entre os 40% restantes, 26.6% obtiveram alta hospitalar com até 72 horas após a admissão e não retornaram ao CGP. O quadro clínico admissional foi compatível com meningite uma vez que em nenhum paciente observou-se Glasgow menor que 15. Entre esses, foi obtida informação de um paciente, seis meses após a internação hospitalar e o cuidador da criança relatou que a mesma não apresentou nenhum sintoma ou alteração do nível de consciência após a alta hospitalar, o que reforça o diagnóstico de meningite asséptica. Entre as demais crianças, estas informações não foram obtidas devido à mudança de telefone e endereço, não sendo possível saber se estes pacientes evoluíram, posteriormente, com recidiva do quadro. A autora não teve acesso ao acompanhamento evolutivo destas crianças. A literatura registra casos de encefalite com manifestações atípicas que pode ser caracterizada por evolução mais arrastada ou até mesmo apresentar evolução favorável com remissão espontânea, o que poderia explicar tais casos da atual investigação[33, 49, 81] .

De acordo com o estudo de Domingues e cols (1997), que incluiu 49 pacientes com encefalite herpética comprovada pelo teste da PCR, no período de julho de 1993 a março de 1996, observou-se a evolução da apresentação clínica destes pacientes e constatou-se que 59% dos pacientes apresentaram encefalite classificada como focal, com sintomas neurológicos focais (déficit motor, anormalidades sensoriais, déficits de nervos cranianos, alteração do campo visual e /ou afasia); 16,3% apresentaram encefalite difusa, caracterizada por sintomas e sinais neurológicos não localizados (diminuição do nível de consciência, desorientação, alteração da personalidade) e 24,5% apresentaram encefalite leve podendo apresentar sinais focais ou difusos, contudo sem redução significativa do

nível de consciência (Glasgow entre 13 e 14) associado a resultados normais do exame neurológico após completar o tratamento[79].

No presente estudo, observou-se, entre os casos de encefalite, dois (40%) cursando com quadro leve, tendo os demais pacientes características tanto difusas quanto focais. Este fato vem reforçar, juntamente com as quatro crianças que obtiveram alta hospitalar até 72 horas após a admissão, que casos atípicos de encefalite herpética podem ocorrer e são difíceis de diagnosticar devido à inespecificidade dos sintomas iniciais e ausência de alterações neurológicas típicas ao exame físico[33]. Este estudo deve ser ressaltado pois, a evolução benigna na fase aguda do acometimento viral do SNC não garante que a evolução será também desta forma a médio e longo prazo[33].

Sabendo-se da probabilidade de reativação de focos latentes da infecção pelo Herpes Simples, da possibilidade de evolução da doença leve para formas mais graves e, por ser o Aciclovir droga segura e que melhora o prognóstico da doença quando iniciado precocemente, o mesmo deve ser iniciado em todos os pacientes, mesmo com formas leves e atípicas de encefalite herpética. Somente a administração precoce do Aciclovir é o parâmetro que pode modificar o prognóstico da doença[76, 96]. A literatura relata que a morbidade e a mortalidade aumentam quando se atrasa para internar a criança e iniciar o Aciclovir [33, 79]. Neste estudo, as quatro crianças com teste da PCR positivo para Herpes, não foram tratadas com Aciclovir. O líquido apresentou celularidade menor que 5 células/mm³, tendo a literatura relatado que possa ser normal em cerca de 8% das encefalites herpéticas[33]. Estes casos são de interesse particular pois reforçam as dificuldades que podem ser encontradas de se firmar diagnóstico de casos de encefalite herpética leve ou atípica[76].

A ocorrência de casos como estes, leva à reflexão quanto à conduta a ser tomada em situações como esta: a sugestão seria realizar o Teste de PCR rotineiramente em todas as crianças com suspeita de meningite, meningoencefalite e /ou encefalite viral, pois os dados clínicos, líquóricos e de neurodiagnóstico às vezes não confirmam um resultado[79]; iniciar precocemente o uso do Aciclovir, até a confirmação diagnóstica; fazer um acompanhamento ambulatorial de todas as crianças que obtiverem alta hospitalar antes do resultado do teste do PCR ser disponibilizado, sendo que aquelas que apresentarem resultado positivo para Herpes Simples deveriam ser reinternadas e tratadas com Aciclovir.

Uma limitação do teste da PCR é que resultados falsos – negativos podem ocorrer quando de sua realização antes de 72 horas após o início dos sintomas, refletindo pequeno número de cópias de DNA viral. Sendo assim, orienta-se a manutenção do Aciclovir nos casos suspeitos e repetição do teste de PCR após 72 horas da realização do primeiro exame. Estudos mostram o aumento da positividade do Teste de PCR sete dias após o início dos sintomas[33]. Também seria recomendável o acompanhamento da negatização do teste de PCR após o início da terapia com Aciclovir, pois alguns estudos comprovam que o teste pode se manter positivo em mais de 80% dos casos após uma semana de tratamento, sugerindo que a quantidade de cópias do DNA do HSV no líquido aumenta durante os primeiros cinco a seis dias após o início do Aciclovir, diminuindo posteriormente[33, 37, 117]. A interrupção da replicação viral na presença do Aciclovir pode gerar grandes quantidades de fragmentos pequenos de DNA viral, o que facilita a detecção pela técnica de PCR. Nos casos tratados com Aciclovir, a maioria dos pacientes apresentam uma diminuição do número de cópias do DNA após duas semanas de

tratamento e, geralmente, nunca se detecta após 30 dias do uso do Aciclovir. Diante disto, sugere-se que a persistência da positividade do Teste de PCR para Herpes após 14 dias do uso do Aciclovir indicaria o prolongamento do tratamento por mais 14 dias[82].

Outra causa de Teste de PCR falso – negativo é a presença de porfirina derivada da degradação das hemácias no líquido[33]. Sabe-se que é comum a presença de hemácias no líquido dos pacientes com encefalite herpética devido ao componente necro – hemorrágico da enfermidade. No presente estudo, foi encontrada a presença de hemácias em 50% dos pacientes com teste da PCR positivo para Herpes, o que talvez poderia ter interferido no resultado final do estudo.[135].

O líquido dos pacientes com Teste da PCR positivo para Herpes evidenciou também que a maioria dos pacientes (60%) apresentou pleocitose entre 10 e 1000 células/mm³, hiperproteinorraquia em apenas 47% e glicorraquia normal em apenas 33% dos casos, sendo mais comum, de acordo com a literatura, o achado de glicorraquia normal hiperproteinorraquia em cerca de 80% dos casos [33]. O predomínio de células mononucleadas foi evidenciado em 80% dos casos o que é um achado compatível com quadros de meningoencefalite e encefalite herpética.

Com relação ao tempo de internação (18.2 dias) pode-se considerá-lo prolongado devido tempo de uso do aciclovir (12.6 dias) e à gravidade das crianças internadas. Esta última, também explica o uso de antibióticos venosos em mais de 53% dos casos e também pelo fato de que o líquido inicial destas crianças poderiam sugerir quadros de meningite bacteriana devido à pleocitose (entre 10 e 1000 células/mm³) e em alguns casos (20%) predomínio de poliformnucleares. Como referido, se a Técnica de PCR fosse feita de rotina à admissão dos pacientes, o uso de antibióticos venosos iria diminuir

acarretando um grande benefício ao paciente e diminuição de custos financeiros para o hospital.

Os achados da Tomografia Cerebral à admissão mostravam-se normais em 40% dos pacientes, podendo ser explicado pela precocidade de sua realização: nos primeiros cinco dias da doença, achados comuns como hipodensidade envolvendo um ou ambos os lobos temporais, áreas necro – hemorrágicas, edema com efeito de massa e áreas de captação de contraste geralmente estão ausentes, o que dificulta um diagnóstico precoce utilizando este método de imagem[49, 80, 82]. Apenas um paciente apresentou à TC achados sugestivos de encefalite devido à áreas hipodensas em região parietal e parieto – occi

8-CONCLUSÃO

A prevalência de casos de meningoencefalites viróticas em crianças internadas no CGP entre março de 2004 a setembro de 2005 foi de 29.9%. Entre estes, 15.9% foram devidos aos Enterovírus: Echovírus 30 (1.9%), Echovírus 6 (12.1%), Echovírus 7 (0,9%) e Coxsackie Vírus A (0,9%); 14% foram devidos aos Herpesvírus, sendo o HSV tipo 1 identificado na maioria dos pacientes (60%). Manifestações clínicas típicas de encefalites e/ ou meningoencefalites virais como comprometimento do nível de consciência, sonolência, confusão mental, distúrbios de comportamento, distúrbios psicóticos, coma, além de convulsões e déficits focais não ocorreram na maioria dos pacientes, sugerindo que tais casos causados pelos Enterovírus, possivelmente, foram devidos a meningites virais. O estudo não permitiu inferir que o Echovírus tipo 30 foi o mais prevalente em Minas Gerais devido ao pequeno número de amostras. Entre os pacientes com teste da PCR positivo para Herpes Simples, em 40% não foi observado alteração do nível de consciência (Escala de Coma de Glasgow menor que 15). Entre estes, 26.7% tiveram alta hospitalar com até 72 horas após a admissão, o que reforça a possibilidade da ocorrência de casos de encefalite com manifestações atípicas que pode ser caracterizada por evolução mais arrastada ou até mesmo apresentar evolução favorável com remissão espontânea.

Diante dos achados, o estudo ressalta algumas condutas frente aos casos com suspeita de infecção viral do SNC: a) realizar o Teste de PCR, rotineiramente, em todas as crianças com suspeita de meningite, meningoencefalite e /ou encefalite viral, pois os dados clínicos, líquóricos e de neurodiagnóstico podem não ser confirmatórios [79]; b)

iniciar precocemente, nestes casos, o uso do Aciclovir, até a confirmação diagnóstica; c) manter acompanhamento ambulatorial das crianças que obtiverem alta hospitalar antes de ser disponibilizado o resultado do PCR. Aquelas em que se identificar Herpes Simples devem ser reinternadas e medicadas com Aciclovir; d) manter o Aciclovir nos casos suspeitos e repetir o teste de PCR após 72 horas da realização do primeiro exame, devido à possibilidade de resultados falsos – negativos refletindo pequeno número de cópias de DNA viral; e) acompanhar a negatização do teste de PCR após o início da terapia com Aciclovir, pois alguns estudos comprovam que o teste pode se manter positivo em mais de 80% dos casos após uma semana de tratamento[33, 37, 38]; f) em casos de persistência da positividade do Teste de PCR para Herpes após 14 dias do uso do Aciclovir, indica-se o prolongamento do tratamento por mais 14 dias[82].

9-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ribeiro, M.A., et al., *Cerebrospinal fluid levels of lysozyme, IgM and C-reactive protein in the identification of bacterial meningitis*, in *J Trop Med Hyg*. 1992. p. 87-94.
2. Whitley, R.J. and D.W. Kimberlin, *Viral encephalitis*. *Pediatr Rev*, 1999. **20**(6): p. 192-8.
3. Parasuraman, T.V., K. Frenia, and J. Romero, *Enteroviral meningitis. Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies*. *Pharmacoeconomics*, 2001. **19**(1): p. 3-12.
4. Silva, H., *Meningite Asséptica*, in *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*, F.L. Tonelli E, Editor. 2000, MEDSI: Rio de Janeiro. p. 1224-1230.
5. Freire LMS, F.H., *Meningites Bacterianas na Infância*, in *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*, F.L. Tonelli E, Editor. 2000, MEDSI: Rio de Janeiro. p. 557 - 570.
6. Zunt, J.R. and C.M. Marra, *Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection*. *Neurol Clin*, 1999. **17**(4): p. 675-89.
7. Chakrabarti, S., et al., *Rationalizing the use of polymerase chain reaction based tests for diagnosis of common viral infections of the central nervous system*. *J Clin Pathol*, 2002. **55**(7): p. 560.
8. Hammer, S.M. and K.J. Connolly, *Viral aseptic meningitis in the United States: clinical features, viral etiologies, and differential diagnosis*. *Curr Clin Top Infect Dis*, 1992. **12**: p. 1-25.
9. Thomson, R.B., Jr. and H. Bertram, *Laboratory diagnosis of central nervous system infections*. *Infect Dis Clin North Am*, 2001. **15**(4): p. 1047-71.
10. Stalkup, J.R. and S. Chilukuri, *Enterovirus infections: a review of clinical presentation, diagnosis, and treatment*. *Dermatol Clin*, 2002. **20**(2): p. 217-23.
11. Waldman, E., *Enteroviroses: Coxsackioses, Echoviroses e Novas Enteroviroses*, in *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*, F.L. Tonelli E, Editor. 2000, MEDSI: Rio de Janeiro. p. 926 - 944.
12. Nigrovic, L.E., *What's new with enteroviral infections?* *Curr Opin Pediatr*, 2001. **13**(1): p. 89-94.
13. Khetsuriani N, L.-F.A., Oberste MS, Pallansch MA., *Enterovirus Surveillance - United States, 1970-2005*, in *MMWR Surveillance Summaries*, CDC, Editor. 2006, Department of Health and Human Service: Atlanta. p. vol.55(No.SS-8).
14. Cherry, J., *Enteroviruses: Coxsackieviruses, Echoviruses, and Polioviruses*, in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, C.J. Feigin RD, Demmler GJ, Kaplan S, Editor. 2004, WB Saunders Co: Philadelphia. p. 1787- 1832.
15. Sawyer, M.H., *Enterovirus infections: diagnosis and treatment*. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2002. **13**(1): p. 40-7.
16. Sawyer, M.H., *Enterovirus infections: diagnosis and treatment*. *Curr Opin Pediatr*, 2001. **13**(1): p. 65-9.
17. Dos Santos, G.P., et al., *Enterovirus meningitis in Brazil, 1998-2003*. *J Med Virol*, 2006. **78**(1): p. 98-104.

18. Tunkel, A.R. and W.M. Scheld, *Acute bacterial meningitis*. Lancet, 1995. **346**(8991-8992): p. 1675-80.
19. Minamishima, I., et al., *Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level*. Eur J Pediatr, 1991. **150**(10): p. 722-5.
20. Norris, C.M., P.G. Danis, and T.D. Gardner, *Aseptic meningitis in the newborn and young infant*. Am Fam Physician, 1999. **59**(10): p. 2761-70.
21. Modlin, J.F., *Enteroviral meningitis in infants*. Pediatr Infect Dis J, 1992. **11**(11): p. 981.
22. Nowak, D.A., R. Boehmer, and H.H. Fuchs, *A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis*. Eur J Neurol, 2003. **10**(3): p. 271-80.
23. Newland, J.G., S.S. Shah, and T.E. Zaoutis, *The child with aseptic meningitis*. Pediatr Case Rev, 2003. **3**(4): p. 218-21.
24. Lewis H, G.F., *Management of viral meningitis and encephalitis*. Current Paediatrics, 2000. **10**(2): p. 110-115.
25. Graham, A.K. and D.R. Murdoch, *Association between cerebrospinal fluid pleocytosis and enteroviral meningitis*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(3): p. 1491.
26. Hosoya, M., K. Honzumi, and H. Suzuki, *Detection of enterovirus by polymerase chain reaction and culture in cerebrospinal fluid of children with transient neurologic complications associated with acute febrile illness*. J Infect Dis, 1997. **175**(3): p. 700-3.
27. MJ, A., *Enterovirus Não - Pólio*, in Nelson, *Tratado de Pediatria*, K.R. Behrman RE, Jenson HB, Editor. 2004, Elsevier Editora: Rio de Janeiro. p. 1109-1115.
28. Robinson, C.C., et al., *Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(4): p. 283-6.
29. Ahmed, A., et al., *Clinical utility of the polymerase chain reaction for diagnosis of enteroviral meningitis in infancy*. J Pediatr, 1997. **131**(3): p. 393-7.
30. Read, S.J., K.J. Jeffery, and C.R. Bangham, *Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(3): p. 691-6.
31. Hosoya, M., et al., *Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis*. J Clin Virol, 1998. **11**(2): p. 117-24.
32. Nigrovic, L.E. and V.W. Chiang, *Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000. **154**(8): p. 817-21.
33. Tyler, K.L., *Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's*. Herpes, 2004. **11 Suppl 2**: p. 57A-64A.
34. Kohl, S., *Virus Herpes Simples*, in Nelson, *Tratado de Pediatria*, K.R. Behrman RE, Jenson HB, Editor. 2005, Elsevier Editora: Rio de Janeiro. p. 1118-1125.
35. Whitley, R.J. and B. Roizman, *Herpes simplex virus infections*. Lancet, 2001. **357**(9267): p. 1513-8.
36. Rosemberg, S., *Encefalites Virais*, in *Doenças Infeciosas na Infância e Adolescência*, F.L. Tonelli E, Editor. 2000, MEDSI: Rio de Janeiro. p. 1156-1165.

37. Tyler, K.L., *Polymerase chain reaction and the diagnosis of viral central nervous system diseases*. Ann Neurol, 1994. **36**(6): p. 809-11.
38. Cinque P, L.A., *Management Strategies for Herpesvirus Infections of the CNS - Immunocompetent and Immunocompromised Patients*. CNS Drugs, 2000. **14**(2): p. 95-113.
39. Whitley, R.J., *Herpes simplex virus infection*. Semin Pediatr Infect Dis, 2002. **13**(1): p. 6-11.
40. Esiri, M.M., *Herpes simplex encephalitis. An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain*. J Neurol Sci, 1982. **54**(2): p. 209-26.
41. Kennedy, P.G. and A. Chaudhuri, *Herpes simplex encephalitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **73**(3): p. 237-8.
42. Hemphill RR, T.F., Huff S, Plantz S, Pritz, T, *eMedicine(homepage na Internet). St. Louis; c 1996-2006 (atualizada em 2005, april 11; acesso em 2006, august 21). Herpes Simplex Encephalitis; (aproximadamente 10 telas). Disponível em: <http://www.emedicine.com/neuro/topic159.htm>*.
43. Whitley, R.J., et al., *Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis*. N Engl J Med, 1986. **314**(3): p. 144-9.
44. Whitley, R.J., et al., *Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group*. Jama, 1989. **262**(2): p. 234-9.
45. Domingues, R.B., et al., *Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(8): p. 2229-34.
46. Johnson, R.T., *Acute encephalitis*. Clin Infect Dis, 1996. **23**(2): p. 219-224; quiz 225-6.
47. Whitley, R., *Neonatal herpes simplex virus infection*. Curr Opin Infect Dis, 2004. **17**(3): p. 243-6.
48. Whitley, J., *Herpes Simplex Virus*, in *Infections of the central nervous system*, W.R. Scheld W. M., Durack DT, Editor. 1997, Raven Press: New York. p. 73-90.
49. Chaudhuri, A. and P.G. Kennedy, *Diagnosis and treatment of viral encephalitis*. Postgrad Med J, 2002. **78**(924): p. 575-83.
50. Chretien, F., et al., *Herpes simplex virus type 1 encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome*. Neuropathol Appl Neurobiol, 1996. **22**(5): p. 394-404.
51. Vago, L., et al., *Coinfection of the central nervous system by cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1 or 2 in AIDS patients: autopsy study on 82 cases by immunohistochemistry and polymerase chain reaction*. Acta Neuropathol (Berl), 1996. **92**(4): p. 404-8.
52. Schiff, D. and M.K. Rosenblum, *Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection*. Hum Pathol, 1998. **29**(3): p. 215-22.
53. Klein, R.J., *Initiation and maintenance of latent herpes simplex virus infections: the paradox of perpetual immobility and continuous movement*. Rev Infect Dis, 1985. **7**(1): p. 21-30.

54. Kriesel, J.D., et al., *Anti-interleukin-6 antibodies inhibit herpes simplex virus reactivation*. J Infect Dis, 1997. **175**(4): p. 821-7.
55. Jordan, M.C., et al., *Latent herpesviruses of humans*. Ann Intern Med, 1984. **100**(6): p. 866-80.
56. Lellouch-Tubiana, A., et al., *Immunocytochemical characterization of long-term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2000. **26**(3): p. 285-94.
57. Jay, V., et al., *Intractable seizure disorder associated with chronic herpes infection. HSV1 detection in tissue by the polymerase chain reaction*. Childs Nerv Syst, 1998. **14**(1-2): p. 15-20.
58. Asenbauer, B., et al., *Chronic active destructive herpes simplex encephalitis with recovery of viral DNA 12 years after disease onset*. Neuropediatrics, 1998. **29**(3): p. 120-3.
59. Larson, T. and Y.J. Bryson, *Fomites and herpes simplex virus*. J Infect Dis, 1985. **151**(4): p. 746-7.
60. Gill, M.J., et al., *Herpes simplex virus infection of the hand. Clinical features and management*. Am J Med, 1988. **85**(2A): p. 53-6.
61. Kimberlin, D., *Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates*. Herpes, 2004. **11 Suppl 2**: p. 65A-76A.
62. Pereira, F.A., *Herpes simplex: evolving concepts*. J Am Acad Dermatol, 1996. **35**(4): p. 503-20; quiz 521-2.
63. Corey, L. and P.G. Spear, *Infections with herpes simplex viruses (2)*. N Engl J Med, 1986. **314**(12): p. 749-57.
64. Rosenthal, S.L., et al., *Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 and cytomegalovirus in adolescents*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(2): p. 135-9.
65. Nahmias, A.J., F.K. Lee, and S. Beckman-Nahmias, *Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world*. Scand J Infect Dis Suppl, 1990. **69**: p. 19-36.
66. Ades, A.E., et al., *Prevalence of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women, and estimated rates of infection*. J Epidemiol Community Health, 1989. **43**(1): p. 53-60.
67. Christie, S.N., et al., *Herpes simplex type 1 and genital herpes in Northern Ireland*. Int J STD AIDS, 1997. **8**(1): p. 68-9.
68. Scoular, A., B.G. Leask, and D. Carrington, *Changing trends in genital herpes due to Herpes simplex virus type 1 in Glasgow, 1985-88*. Genitourin Med, 1990. **66**(3): p. 226.
69. Ross, J.D., I.W. Smith, and R.A. Elton, *The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991*. Genitourin Med, 1993. **69**(5): p. 381-3.
70. Woolley, P.D. and G. Kudesia, *Incidence of herpes simplex virus type-1 and type-2 from patients with primary (first-attack) genital herpes in Sheffield*. Int J STD AIDS, 1990. **1**(3): p. 184-6.
71. Barton, I.G., et al., *Incidence of herpes simplex virus types 1 and 2 isolated in patients with herpes genitalis in Sheffield*. Br J Vener Dis, 1982. **58**(1): p. 44-7.
72. Rodgers, C.A. and C. O'Mahony, *High prevalence of herpes simplex virus type 1 in female anogenital herpes simplex*. Int J STD AIDS, 1995. **6**(2): p. 144.

73. Tookey, P. and C.S. Peckham, *Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles*. Paediatr Perinat Epidemiol, 1996. **10**(4): p. 432-42.
74. Forsgren, M., et al., *Management of women at term with pregnancy complicated by herpes simplex*. Scand J Infect Dis Suppl, 1990. **71**: p. 58-66.
75. Brown, Z.A., et al., *The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy*. N Engl J Med, 1997. **337**(8): p. 509-15.
76. De Tiege, X., et al., *Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse*. Dev Med Child Neurol, 2006. **48**(1): p. 60-3.
77. Barnett, E.M., et al., *Herpes simplex encephalitis in the temporal cortex and limbic system after trigeminal nerve inoculation*. J Infect Dis, 1994. **169**(4): p. 782-6.
78. Lamey P-J, H.P., *Changing Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 Infections*. HERPES, 1999. **6**(1): p. 20-24.
79. Domingues, R.B., et al., *Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples*. Clin Infect Dis, 1997. **25**(1): p. 86-91.
80. Behzad-Behbahani, A., et al., *Clinical signs as a guide for performing HSV-PCR in correct diagnosis of herpes simplex virus encephalitis*. Neurol India, 2003. **51**(3): p. 341-4.
81. Bonthius, D.J. and B. Karacay, *Meningitis and encephalitis in children. An update*. Neurol Clin, 2002. **20**(4): p. 1013-38, vi-vii.
82. Steiner, I., et al., *Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management*. Eur J Neurol, 2005. **12**(5): p. 331-43.
83. Simko, J.P., et al., *Differences in laboratory findings for cerebrospinal fluid specimens obtained from patients with meningitis or encephalitis due to herpes simplex virus (HSV) documented by detection of HSV DNA*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(4): p. 414-9.
84. Koelfen, W., et al., *MRI of encephalitis in children: comparison of CT and MRI in the acute stage with long-term follow-up*. Neuroradiology, 1996. **38**(1): p. 73-9.
85. Calvario, A., et al., *Herpes Consensus PCR test: a useful diagnostic approach to the screening of viral diseases of the central nervous system*, in *J Clin Virol*. 2002. p. S71-8.
86. Fodor, P.A., et al., *Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF*. Neurology, 1998. **51**(2): p. 554-9.
87. Whitley, R.J. and F. Lakeman, *Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(2): p. 414-20.
88. Piiparinen, H., M. Koskiniemi, and A. Vaheri, *[Polymerase chain reaction assay of HSV in the rapid diagnosis of encephalitis]*. Duodecim, 1995. **111**(2): p. 129-33.
89. Weil, A.A., et al., *Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(8): p. 1154-7.
90. Aurelius, E., et al., *Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid*. Lancet, 1991. **337**(8735): p. 189-92.

91. Linde, A., et al., *Specific diagnostic methods for herpesvirus infections of the central nervous system: a consensus review by the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis*. Clin Diagn Virol, 1997. **8**(2): p. 83-104.
92. Wang, H.S. and S.C. Huang, *Value of serum anti-herpes simplex viral IgM antibody testing in empirical antiviral treatment of herpes simplex encephalitis*. J Child Neurol, 1993. **8**(4): p. 378-82.
93. Negrini, B., K.J. Kelleher, and E.R. Wald, *Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis*. Pediatrics, 2000. **105**(2): p. 316-9.
94. Whitley, R.J., *Neonatal herpes simplex virus infections: pathogenesis and therapy*. Pathol Biol (Paris), 1992. **40**(7): p. 729-34.
95. Ito, Y., et al., *Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(1): p. 185-7.
96. Yamada, S., et al., *Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(2): p. 262-4.
97. Leach, C.T., *Roséola Infantum (Herpesvirus Humanos 6 e 7)*, in Nelson, *Tratado de Pediatria*, K.R. Behrman RE, Jenson HB, Editor. 2005, Elsevier Editora: Rio de Janeiro. p. 1138-1141.
98. Leach, C.T., *Human herpesvirus-6 and -7 infections in children: agents of roseola and other syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2000. **12**(3): p. 269-74.
99. Ansari, A., et al., *Human herpesviruses 6 and 7 and central nervous system infection in children*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(8): p. 1450-4.
100. Dewhurst, S., *Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system*. Herpes, 2004. **11 Suppl 2**: p. 105A-111A.
101. Torigoe, S., et al., *Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations*. J Pediatr, 1996. **129**(2): p. 301-5.
102. Yoshikawa, T., et al., *Evaluation of active human herpesvirus 6 infection by reverse transcription-PCR*. J Med Virol, 2003. **70**(2): p. 267-72.
103. Myers MG, S.L., Seward JF, *Virus Varicela Zoster*, in Nelson, *Tratado de Pediatria*, K.R. Behrman RE, Jenson HB, Editor. 2005, Elsevier Editora: Rio de Janeiro. p. 1125-1131.
104. Bastian, F.O., et al., *Herpesvirus varicellae isolated from human dorsal root ganglia*. Arch Pathol, 1974. **97**(5): p. 331-3.
105. Gnann, J.W. and R.J. Whitley, *Natural history and treatment of varicella-zoster in high-risk populations*. J Hosp Infect, 1991. **18 Suppl A**: p. 317-29.
106. Ghatak, N.R. and H.M. Zimmerman, *Spinal ganglion in herpes zoster. A light and electron microscopic study*. Arch Pathol, 1973. **95**(6): p. 411-5.
107. Croen, K.D., et al., *Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(24): p. 9773-7.
108. Straus, S.E., et al., *NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention*. Ann Intern Med, 1988. **108**(2): p. 221-37.

109. Carvalho IR, B.F., Tonelli E, and M. NRLL, *Varicela e Herpes Zoster*, in *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*, MEDSI, Editor. 2000: Rio de Janeiro. p. 1104-1137.
110. Amlie-Lefond, C., et al., *The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis*. *Ann Neurol*, 1995. **37**(6): p. 784-90.
111. Echevarria, J.M., I. Casas, and P. Martinez-Martin, *Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review*. *Intervirology*, 1997. **40**(2-3): p. 72-84.
112. Puchhammer-Stockl, E., et al., *Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chicken pox or herpes zoster*. *J Clin Microbiol*, 1991. **29**(7): p. 1513-6.
113. Haanpaa, M., et al., *CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster*. *Neurology*, 1998. **51**(5): p. 1405-11.
114. Echevarria, J.M., et al., *Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions*. *J Med Virol*, 1994. **43**(4): p. 331-5.
115. Studahl, M., et al., *Cytomegalovirus infection of the CNS in non-compromised patients*. *Acta Neurol Scand*, 1994. **89**(6): p. 451-7.
116. Arribas, J.R., et al., *Cytomegalovirus encephalitis*. *Ann Intern Med*, 1996. **125**(7): p. 577-87.
117. Cinque P, L.A., *Management Strategies for Herpesvirus Infections of the CNS: Immunocompetent and Immunocompromised Patients*, in *CNS Drugs*, L.A. Cinque P, Editor. August 2000, Adis International: Milan. p. 95-113(19).
118. Prosch, S., et al., *Human cytomegalovirus (HCMV) encephalitis in an immunocompetent young person and diagnostic reliability of HCMV DNA PCR using cerebrospinal fluid of nonimmunosuppressed patients*. *J Clin Microbiol*, 1998. **36**(12): p. 3636-40.
119. Rosa APAT, P.F., Rosa EST, Rodrigues SG, Rosa JFST, Vasconcelos, PFC, *Arboviroses*, in *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*, F.L. Tonelli E, Editor. 2000, MEDSI: Rio de Janeiro. p. 986-1015.
120. Jenson, H., *Virus Epstein - Barr*, in *Nelson, Tratado de Pediatria*, K.R. Behrman RE, Jenson HB, Editor. 2005, Elsevier Editora: Rio de Janeiro. p. 1131-1138.
121. Doja, A., et al., *Pediatric Epstein-Barr Virus-Associated Encephalitis: 10-Year Review*. *J Child Neurol*, 2006. **21**(5): p. 385-391.
122. Domachowske, J.B., et al., *Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children*. *Pediatr Infect Dis J*, 1996. **15**(10): p. 871-5.
123. Boom, R., et al., *Rapid and simple method for purification of nucleic acids*. *J Clin Microbiol*, 1990. **28**(3): p. 495-503.
124. Piiparinen, H. and A. Vaheri, *Genotyping of herpes simplex viruses by polymerase chain reaction*. *Arch Virol*, 1991. **119**(3-4): p. 275-83.
125. Ferraz MHC, D.R., *Valores de Referência para Exames Laboratoriais*, in *Pediatria Ambulatorial*, C.E. Leão E, Viana MB, Mota JAC, Editor. 1998, Cooperativa Editora e de Cultura Médica: Belo Horizonte. p. 837-838.

126. Ishikawa, T., et al., *Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984-90*. Brain Dev, 1993. **15**(3): p. 192-7.
127. Alvim RC, S.C., Azevedo WM, *Manifestações Hematológicas das Doenças Infeciosas na Infância*, in *Doenças Infeciosas na Infância e Adolescência*, F.L. Tonelli E, Editor. 2000, MEDSI: Rio de Janeiro. p. 2135-2148.
128. Jayakumar I, R.S., Balasubramaniam C., *Hyponatremia in acute neurological disorders - Is it always due to siadh?* Journal of Pediatric Neurosciences (serial on line), 2006. **1**(3): p. 10-15.
129. Duke, T., *Fluid management of bacterial meningitis in developing countries*. Arch Dis Child, 1998. **79**(2): p. 181-5.
130. Putto, A., *Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal?* Pediatrics, 1987. **80**(1): p. 6-12.
131. Sormunen, P., et al., *C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children*. J Pediatr, 1999. **134**(6): p. 725-9.
132. De Tiege, X., et al., *Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(10): p. 1335-9.
133. Fathi A, L.A., *PCR Negative Herpes Simplex Encephalitis: A Case Presentation*. International Pediatrics, 2001. **16**(2): p. 1-4.
134. Whitley, R.J., *Herpes Simplex Virus in Children*. Curr Treat Options Neurol, 2002. **4**(3): p. 231-237.
135. Landry, M.L., *False-positive polymerase chain reaction results in the diagnosis of herpes simplex encephalitis*. J Infect Dis, 1995. **172**(6): p. 1641-3.

10-ANEXOS

10.1) Anexo 1:

Média do tempo de doença (em dias) antes da internação hospitalar

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
número de dias de sintomas	19.989	106	.000	2.4953	2.2478	2.7428

10.2) Anexo 2

Contagem de plaquetas no sangue de acordo com a faixa etária das crianças com diagnóstico de meningite e/ou meningoencefalites virais

Crosstab

			plaqueta admissao valor			Total
			< 150000	150000 - 400000	> 400000	
idadeintervalo	2 - 5 anos	Count		19	2	21
		% within idadeintervalo		90.5%	9.5%	100.0%
		% within plaqueta admissao valor		23.5%	10.0%	20.2%
		% of Total		18.3%	1.9%	20.2%
	5 a 10 anos	Count	1	33	2	36
		% within idadeintervalo	2.8%	91.7%	5.6%	100.0%
		% within plaqueta admissao valor	33.3%	40.7%	10.0%	34.6%
		% of Total	1.0%	31.7%	1.9%	34.6%
	10 a 12 anos	Count	1	5		6
		% within idadeintervalo	16.7%	83.3%		100.0%
		% within plaqueta admissao valor	33.3%	6.2%		5.8%
		% of Total	1.0%	4.8%		5.8%
< 2anos	Count	1	24	16	41	
	% within idadeintervalo	2.4%	58.5%	39.0%	100.0%	
	% within plaqueta admissao valor	33.3%	29.6%	80.0%	39.4%	
	% of Total	1.0%	23.1%	15.4%	39.4%	
Total	Count	3	81	20	104	
	% within idadeintervalo	2.9%	77.9%	19.2%	100.0%	
	% within plaqueta admissao valor	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	2.9%	77.9%	19.2%	100.0%	

10.3) Anexo 3:
Questionário Padronizado Para a Coleta de Dados

QUESTIONÁRIO INDIVIDUAL			
Hospital: Centro Geral de Pediatria	Nº do prontuário:		
Clínica: Pediatria	Nº do paciente no estudo:		
Nome do Paciente:			
Endereço Residencial			
Telefone para contato	Data da admissão:		
Nome dos pais ou responsável	Data da Alta Hospitalar:		
	Data de Nascimento:		Idade (anos):
Sexo F () M ()	Cor: B ()	P ()	N ()
ANAMNESE			
Febre	Data início:	Nº de horas:	
Cefaléia	sim () não ()		
Vômitos	sim () não ()		
Irritabilidade	sim () não ()		
Prostração	sim () não ()		
Hiporexia	sim () não ()		
Sonolência	sim () não ()		
Desorientação	sim () não ()		
Distúrbios da fala	sim () não ()		
Exantema	sim () não ()		
Coriza	sim () não ()		
Dor de garganta	sim () não ()		
Convulsão	sim () não ()		
Diarréia	sim () não ()		
Diagnóstico positivo p/ HIV	sim () não ()		
Outros			
EXAME FÍSICO	À admissão	72h pos adm/ data	à alta hospitalar
Escala de coma de Glasgow			
Perímetro cefálico			
Temperatura axilar °C			
Peso (g)			
Frequência Cardíaca (bpm)			
Frequência Respiratória (irpm)			
Pressão Arterial (mmHg)			
Sinais meníngeos			
Kernig	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()

EXAME FÍSICO	À admissão	72h pós adm	alta hospitalar		ADM	ALTA
				GLICEMIA		
Lassègue	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	ÍONS		
Brudzinski	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	Na		
Rigidez de Nuca	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	K		
Abaulamento de fontanela	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	Ca		
Convulsão	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	Mg		
Déficit motor	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	Cl		
Coordenação	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	PCR (sangue)		
Equilíbrio	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()			
Outros						
Exantema	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	Hemocultura		
Herpangina	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	positiva		
Lesões de mucosas	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	negativa		
Parotidite	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()			
Síndrome mão- pé- boca	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()			
Lesões típicas de varicela	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()			
Outros						
Óbito	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()			

				PCR no líquido		
Tomografia de Crânio	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	positivo		
Ressonância magnética	sim () não ()	sim () não ()	sim () não ()	negativo		
Alterações encontradas TC				agente identificado		
Alterações encontradas RNM						
LÍQUOR	À admissão	À alta hospitalar	Uso de ATB	HEMOGRAMA		
Aspecto			qual:	Hemácias		
Hemácias				Hemoglobina		
Leucócitos/ mm ³			duração	Hematócrito		
Polimorfonucleares				leucócitos		
Mononucleares				Bastonetes		
Monócitos / Eosinófilos				Segmentados		
Proteínas			uso de aciclovir	Eosinófilos/ Monon		
Glicose			()sim ()não	linfócitos/ basófilos		
Gram			Duração:	Mielócitos		
Cultura p/ bactérias				Metamielócitos		
Cultura p/ fungos				Plaquetas		
Latex						

10.4) Anexo 4:
Parecer Comitê de Ética

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
 Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 401/04

Interessada: Profa. Dra. Heliane Brant Machado Freire
Faculdade de Medicina - UFMG

Título: Etiologia das meningoencefalites viróticas: prevalência de casos em crianças internadas no Centro Geral de Pediatria – 2004 a 2005.

Área do conhecimento: Ciências da Saúde

Pesquisador: Rosângela Maria de Lima Perez Garcia

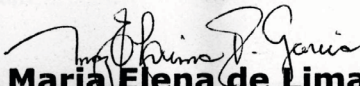
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 10 de novembro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Etiologia da Meningoencefalites Viróticas: Prevalência de Casos em Crianças Internadas no Centro Geral de Pediatria** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Documentação: Parecer encaminhado ao Departamento de Pedagogia da FHM/UFMG, para análise e registro.

Caricula: 5156/04


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Data: 10 de novembro de 2004
 Encaminhamento (protocolo): 401/2005

Sumário do Projeto

Objetivos: Identificar a prevalência dos patógenos virais causadores de meningoencefalites em crianças internadas no CGP, ao período de pesquisa de 2003 até o término da técnica laboratorial de Polimerase, sendo todos os agentes virais pertencentes à família Herpes (HSV tipo 1 e 2, CMV, VZV, Adenovirus).

10.5) Anexo 5: Termo de Consentimento

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR EM UM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA**TÍTULO: Etiologia da Meningoencefalites Virais****PESQUISADORES:** Letícia Castro de Lacerda, Heliane Brant Machado Freire.**INTRODUÇÃO:**

Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e seu filho e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

OBJETIVO:

Esta investigação está sendo desenvolvida com a intenção de identificar os principais vírus causadores de meningites e / ou encefalites nos pacientes que procuram ou que são encaminhados para o Centro Geral de Pediatria – FHEMIG assim como, o acompanhamento da evolução da doença do seu filho (a).

RESUMO:

As meningites são doenças infecciosas causadas por vários tipos de germes (vírus, bactérias, fungos) que acometem as membranas do sistema nervoso central, chamadas de meninges. Nas meningites ocorre uma “inflamação” destas membranas e nas encefalites esta “inflamação” acomete o cérebro. Esta alteração pode ser muito grave porque as meninges, ao aumentar de tamanho devido à inflamação, pressionam o cérebro e também os vasos sanguíneos, podendo levar a um aumento da pressão dentro do crânio levando a criança ao estado de coma, deixar sequelas e levar até à morte. Por este motivo, esta doença ainda preocupa muito os médicos e os pais das crianças sendo geralmente necessária a internação das mesmas.

A criança adquire a doença através do contato direto com pessoas contaminadas, por via aérea, através da tosse e gotas de saliva.

Existe um tratamento específico para cada tipo de germe causador da doença. As meningites causadas por vírus geralmente tem uma evolução benigna e não necessitam de antibióticos para o seu tratamento. Geralmente a criança fica internada por poucos dias e recebem medicações para febre, vômitos, hidratação (pela veia ou oral) e tratamento para as convulsões se elas estiverem presentes. As encefalites geralmente são mais graves e

podem necessitar, para o seu tratamento, do uso de uma medicação administrada na veia chamada Aciclovir.

PROCEDIMENTOS:

Os pacientes incluídos no estudo serão todos os pacientes internados no CGP com suspeita de meningoencefalite virótica. Diante de uma suspeita de meningite ou encefalite, deve –se colher um líquido da espinha chamado líquido, através de um procedimento que se chama punção lombar. Este procedimento é feito com uma agulha adequada para o tamanho da criança. O local é anestesiado e, então, a agulha é introduzida na “espinha da criança” para se retirar o líquido. Este procedimento é simples e não tem perigo de afetar nervos motores da criança, ou seja, a criança não corre o risco de ficar “paralítica” após a realização deste procedimento.

A sua criança também será submetida a exames de sangue (hemograma, PCR, ionograma) se forem necessários. Somente após o resultado do exame do líquido e de outros exames de sangue, pode –se chegar à conclusão se realmente é meningite ou não.

A sua criança pode necessitar de ficar “isolada”, ou seja, separada das outras crianças, em um quarto, até que o resultado da rotina do líquido fique pronto.

O líquido coletado para esta pesquisa será também encaminhado para a cidade do Rio de Janeiro, no laboratório da FIOCRUZ, para que seja feito o exame para detectar qual o vírus causou a doença em seu filho (a). Contudo, este é um exame demorado e, portanto, o seu filho (a) não necessitará de ficar internado até que o seu resultado fique pronto. Assim que os pesquisadores tiverem os resultados, o (a) responsável pela criança será comunicado (a) através de um telegrama. O exame não terá nenhum custo para o (a) responsável pela criança. As dúvidas poderão ser encaminhadas para a pesquisadora através do telefone (31) 3239-9091.

O seu filho (a) será acompanhado pelo (a) médico (a) assistente, assim como pelos pesquisadores durante toda a internação.

DESCONFORTOS:

Pode ocorrer dor no local da punção lombar, contudo, nem todos os pacientes se queixam de tal desconforto. Caso a sua criança apresente dor local, ela será medicada adequadamente.

DANOS: Não é esperado nenhum tipo de dano ao paciente com este estudo, pois todos os procedimentos serão realizados no seu filho (a) independentemente dele. No caso de dúvidas você deverá entrar em contato com a Dra Leticia Castro de Lacerda nos telefones (31) 3239-9091 ou (31) 9991-33-01. Você e seu filho (a) não abrirão mão de seus direitos legais após você assinar o termo de consentimento informado.

BENEFÍCIOS: O maior benefício da sua participação e de seu filho (a) neste estudo é a contribuição ao conhecimento médico, que servirá para melhorar o diagnóstico das meningoencefalites viróticas e, assim, diminuir as suas consequências, gastos hospitalares e perdas escolares.

TRATAMENTO ALTERNATIVO:

Existe a alternativa de não participar do estudo. Você poderá discutir com o médico esta alternativa antes de permitir o encaminhamento do líquido para a FIOCRUZ. Entretanto, deve-se lembrar da importância de contribuir para identificar os vírus causadores das meningoencefalites, podendo contribuir para uma melhora na assistência médica, diminuição dos gastos hospitalares e diminuição das perdas escolares.

CONFIDENCIALIDADE:

Os registros da sua participação e de seu filho (a) neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei. No entanto, os Comitês de Ética em Pesquisa/ FHEMIG e UFMG poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer os registros médicos do seu filho para os Comitês de Ética e Pesquisa da FHEMIG e da UFMG.

DESLIGAMENTO / AFASTAMENTO MÉDICO

A sua participação e de seu filho neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais seu filho tem direito. Você poderá cessar a sua participação e de seu filho a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

COMPENSAÇÃO:

Você não receberá qualquer compensação financeira pela sua participação e do seu filho no estudo.

EMERGÊNCIA / CONTATO COM A COMISSÃO DE ÉTICA:

Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida sobre este estudo, por favor, contate o Comitê de Ética em Pesquisa -COEPE/UFMG, no telefone: 3248 9364.

CONSENTIMENTO:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidades de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, representante legal desta criança, indicando meu consentimento para participar neste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do representante legal do paciente

Data

Assinatura da testemunha

Data
