

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIEL ALMEIDA DO VALLE

ENCEFALITE EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE CURITIBA: CLÍNICA E
EPIDEMIOLOGIA

CURITIBA

2019

DANIEL ALMEIDA DO VALLE

ENCEFALITE EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE CURITIBA: CLÍNICA E
EPIDEMIOLOGIA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Herminia Scola

CURITIBA

2019

V181 Valle, Daniel Almeida do
Encefalite em um hospital de Curitiba : clínica e epidemiologia
[recurso eletrônico] / Daniel Almeida do Valle. – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Herminia Scola

1. Encefalite. 2. Epidemiologia. 3. Pediatria. I. Scola, Rosana
Herminia. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
III. Título.

NLMC: WC 542

FICHACATALOGRÁFICAELABORADAPELOSISTEMADEBIBLIOTECASUFPR
BIBLIOTECADECIÊNCIASDASAÚDE.BIBLIOTECÁRIARAQUELPINHEIROCOSTA
JORDÃO CRB9991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **DANIEL ALMEIDA DO VALLE** intitulada: **ENCEFALITE EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE CURITIBA: CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA**, sob orientação da Profa. Dra. ROSANA HERMINIA SCOLA, que após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Agosto de 2019.

ROSANA HERMINIA SCOLA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

SONIA MARA RABONI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

VICTOR HORACIO DE SOUZA COSTA JUNIOR

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela saúde e força para superar as dificuldades.

À minha esposa Uiara pela compreensão, paciência e apoio durante todo o percurso, tornando meus dias mais leves.

A meus pais e irmã pelo incentivo e carinho.

Quero agradecer a minha professora orientadora Rosana Scola, pela confiança e pelo empenho dedicado à minha pesquisa.

Aos colegas e residente do Serviço de Neurologia Infantil do Hospital Infantil Pequeno Príncipe pela amizade e companheirismo.

Ao Centro de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, em especial à Dra Heloisa Giamberardino, pelo apoio o qual foi possível realizar este trabalho.

Enfim agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa decisiva em minha vida.

RESUMO

Introdução: As encefalites são condições potencialmente fatais secundárias a inflamação de parênquima cerebral. A acurácia do diagnóstico é importante para guiar tratamento e monitorização de infecções emergentes, permitindo tratamento precoce e melhorando prognóstico. **Objetivo:** identificar os agentes etiológicos de encefalite em população pediátrica, bem como sua relação conforme idade, sexo e clínica. **Método:** Foi realizada uma pesquisa transversal, de um Hospital Pediátrico sentinela no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Foram analisados prontuários de pacientes com diagnóstico de encefalite conforme critérios do Consórcio Internacional de Encefalites. **Resultados:** Foram selecionados 360 pacientes com encefalite. A idade média foi de 3 anos, com proporção entre sexo masculino/feminino de 1,5:1. Não se observou padrão de temporalidade. A etiologia foi identificada em 59,2% (212/360) dos casos, sendo a principal as causas virais (34.6%), seguido das bacterianas (17.0%), autoimunes (7.0%) e outras (0.6%). Os agentes mais associados a infecções virais foram os enterovírus, responsáveis por 38.7% (49/128) dos casos, seguido por Citomegalovírus (15.3%), Epstein-Barr vírus (13.7%), Herpes vírus (7.5%), e Varicela Zoster vírus (7.5%). Foram identificados 61 pacientes com encefalite bacteriana, sendo a *Neisseria meningitidis* o agente mais prevalente, responsável por 23.0% (14/61), seguido do *Streptococcus pneumoniae*, responsável por 18.0% (11/61) dos casos. A Encefalomielite Disseminada Aguda foi a forma mais prevalente, correspondendo a 58% (15/25) das causas autoimunes. **Conclusão:** Os agentes virais foram os principais agentes etiológicos identificados associados à encefalite, seguidos por quadros bacterianos e autoimunes. O padrão identificado difere do descrito em outras regiões geográficas, indicando uma epidemiologia única. Sintomas neurológicos focais, exantema e distúrbios de movimento apresentaram maior frequência em encefalites autoimunes quando comparada com etiologias virais e bacterianas.

Palavras-chave: Encefalite. Epidemiologia. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Encephalitis is a potentially fatal condition secondary to brain parenchymal inflammation. The accuracy of the diagnosis is important to guide treatment and monitoring of emerging infections, allowing early treatment and improving prognosis. **Objectives:** identify the etiological agents of encephalitis in a pediatric Hospital population from January 2013 to December 2017, as well as its relationship according to age, sex and clinical status. **Methods:** A cross-sectional research was carried out in the city of Curitiba. The medical records of patients diagnosed with encephalitis according to the criteria of the International Encephalitis Consortium were analyzed. **Results:** We selected 360 patients with encephalitis. The mean age was 3 years, with a male to female ratio of 1.5: 1. No pattern of seasonality was observed. The etiology was identified in 59.2% (212/360) of the cases, the main ones being viral causes (34.6%), followed by bacterial (17.0%), autoimmune (7.0%) and others (0.6%). The most common agents associated with viral infections were enteroviruses, responsible for 38.7% (49/128) cases, followed by Cytomegalovirus (15.3%), Epstein-Barr virus (13.7%), Herpes virus (7.5%) and Varicella Zoster virus (7.5%). Sixty-one patients with bacterial encephalitis were identified, with *Neisseria meningitidis* being the most prevalent agent, responsible for 23.0% (14/61), followed by *Streptococcus pneumoniae*, responsible for 18.0% (11/61) of the cases. Acute Disseminated Encephalomyelitis was the most prevalent form, accounting for 58% (15/25) of autoimmune causes. **Conclusions:** Viral agents were the main identified etiologic agents associated with encephalitis, followed by bacterial and autoimmune conditions. The identified pattern differs from that described in other geographic regions, indicating a unique epidemiology. Focal neurological symptoms, rash and movement disorders were more prevalent in autoimmune encephalitis when compared to viral and bacterial etiologies.

Key-words: Encephalitis. Epidemiology. Pediatrics.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE PACIENTES INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS NA PESQUISA.....	42
FIGURA 2 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITES EM DIFERENTES MESORREGIÕES DO PARANÁ, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2015 A DEZEMBRO DE 2017	44

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO POR IDADE E SEXO DOS PACIENTES COM ENCEFALITES, ATENDIDOS NO HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRÍNCIPE NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	43
GRÁFICO 2- NÚMERO DE CASOS DE ENCEFALITE POR ANO, NO PERÍODO DE 2013 A 2017	45
GRÁFICO 3 - NÚMERO DE CASOS DE ENCEFALITE POR MÊS E ANO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	46
GRÁFICO 4 - FREQUÊNCIA DE ENCEFALITE CONFORME GRUPOS ETIOLÓGICOS, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.	47
GRÁFICO 5 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE VIRAL, POR IDADE E SEXO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.....	49
GRÁFICO 6 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE POR ENTEROVÍRUS, CONFORME SEXO E IDADE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	50
GRÁFICO 7 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE POR CMV, EBV, HSV E ZVZ, CONFORME IDADE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.....	51
GRÁFICO 8 - FREQUÊNCIA ANUAL DE ENCEFALITE, CONFORME ETIOLOGIA VIRAL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	51
GRÁFICO 9 - INCIDÊNCIA MENSAL, DOS CASOS DE ENCEFALITE POR QUADRO VIRAL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	52
GRÁFICO 10 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE BACTERIANA, POR SEXO E IDADE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.....	56
GRÁFICO 11 - INCIDÊNCIA ANUAL DE ENCEFALITE BACTERIANA CONFORME ETIOLOGIA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.....	56
GRÁFICO 12 - INCIDÊNCIA MENSAL DE ENCEFALITE BACTERIANA, CONFORME AGENTE ETIOLÓGICO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.....	57
GRÁFICO 13 - FREQUÊNCIA DE MENINGOENCEFALITE AUTOIMUNES CONFORME ETIOLOGIA.....	60
GRÁFICO 14 - FREQUÊNCIA DE ENCEFALITES/MENINGITES AUTOIMUNES E ADEM, CONFORME FAIXA ETÁRIA.....	60
GRÁFICO 15 - INCIDÊNCIA ANUAL DE ENCEFALITES AUTOIMUNES E ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA ADEM, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.....	61
GRÁFICO 16 – NÚMEROS DE CASOS POR MÊS DE ENCEFALITES AUTOIMUNES E ADEM, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	62
GRÁFICO 17 - RELAÇÃO ENTRE CAUSAS IDENTIFICADAS E CAUSAS NÃO IDENTIFICADAS DE ENCEFALITE, CONFORME MÊS E ANO DE NOTIFICAÇÃO	64

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE QUADROS DE ENCEFALITE	36
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - SINTOMATOLOGIA NAS ENCEFALITES CONFORME ETIOLOGIA (AUTOIMUNE, VIRAL OU BACTERIANO)	48
TABELA 2 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITES POR ETIOLOGIA VIRAL E GRAU DE CERTEZA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	49
TABELA 3 - SINTOMATOLOGIA NOS CASOS DE ENCEFALITE, CONFORME ETIOLOGIA VIRAL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.	53
TABELA 4 - PARÂMETROS DA ANÁLISE DO LCR CONFORME ETIOLOGIA VIRAL, NOS PACIENTES COM ENCEFALITE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	54
TABELA 5 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITES POR ETIOLOGIA BACTERIANA E GRAU DE CERTEZA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	55
TABELA 6 - SINAIS E SINTOMAS CONFORME AGENTE ETIOLÓGICO, NAS ENCEFALITES BACTERIANAS .	58
TABELA 7 – MÉDIA DE DIAS DE INTERNAÇÃO E DESFECHO CONFORME AGENTES ETIOLÓGICOS, NAS ENCEFALITES BACTERIANAS.	59
TABELA 8 - SINAIS E SINTOMAS NAS ENCEFALITES AUTOIMUNES, ENCEFALOMIELITE DISSEMINA AGUDA (ADEM) E OUTRAS FORMAS DE ENCEFALITES AUTOIMUNES.....	62
TABELA 9 - PARÂMETROS DA ANÁLISE DO LCR NAS ENCEFALITES AUTOIMUNES ANTICORPO POSITIVA, ADEM E OUTRAS FORMAS DE ENCEFALITE AUTO-IMUNE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017	63

LISTA DE SIGLAS

ADEM	- Encefalomielite disseminada aguda
CCIH	- Centro de Controle de Infecção Hospitalar
Cel	- Células
CID	- Código Internacional de Doenças
CMV	- Citomegalovírus
CV	- Coxsackie vírus
EBV	- Epstein-Barr vírus
EEG	- Eletroencefalograma
EV	- Enterovírus
Hib	- <i>Haemophilus influenza</i> tipo b
HSV	- Herpes Vírus Simplex
IEC	- Comitê Internacional de Encefalites
IIQ	- Intervalo interquartil
IMR	- Imagem por Ressonância magnética
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
LES	- Lúpus Eritematoso Sistêmico
M	- Média
MED	- Mediana
NMDAR	- Receptor N-metil-D-aspartato
No	- Número
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
SNC	- Sistema Nervoso Central
UFC	- Unidade Formadora de Colônia
VZV	- Varicela Zoster Vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	DEFINIÇÃO	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.3	ETIOLOGIA.....	17
2.3.1	Vírus.....	18
2.3.2	Bactérias	20
2.3.3	Autoimunes	22
2.3.3.1	Encefalomielite Disseminada Aguda	22
2.3.3.2	Encefalite anti receptor-N-metil-D-aspartato	23
2.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	23
2.5	DIAGNÓSTICO	24
2.5.1	Estudo do Líquido cefalorraquidiano	25
2.5.2	Bacterioscopia e Cultura do Líquido Cefalorraquidiano	26
2.5.3	Anticorpos específicos	27
2.5.4	Reação em cadeia da Polimerase	27
2.5.5	Estudos de imagem	28
2.5.6	Estudos neurofisiológicos	28
2.6	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	29
2.7	TRATAMENTO	29
2.8	PROGNÓSTICO	31
3	JUSTIFICATIVA	32
4	OBJETIVOS	33
4.1	OBJETIVO GERAL	33
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
5.1	PROCESSO DE AMOSTRAGEM	34
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
5.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
5.4	DADOS PESQUISADOS	35
5.5	DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	35
5.6	METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS.....	40

6	RESULTADOS	41
6.1	ANÁLISE GLOBAL.....	43
6.1.1	Característica demográfica da população do estudo	43
6.1.2	Distribuição anual e mensal	45
6.1.3	Frequência conforme etiologia	46
6.1.4	Clínica conforme etiologia	47
6.2	ETIOLOGIA VIRAL	48
6.3	ETIOLOGIA BACTERIANA.....	54
6.4	ETIOLOGIA AUTO-IMUNE	59
6.5	OUTRAS ETIOLOGIAS	64
6.6	CAUSAS NÃO IDENTIFICADAS	64
7	DISCUSSÃO	65
7.1	ENCEFALITES VIRAIS.....	66
7.2	ENCEFALITE BACTERIANA	70
7.3	ENCEFALITE AUTO-IMUNE	72
7.4	ENCEFALITES POR OUTROS AGENTES	74
7.5	CAUSAS NÃO IDENTIFICADAS	74
8	CONCLUSÃO	76
	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO	87
	APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS	89
	APÊNDICE C – ARTIGO: <i>CLINICAL VARIABILITY OF CHILDREN WITH ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS IN SOUTHERN BRAZIL: A CASES SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE</i>	90

1 INTRODUÇÃO

As infecções e processos inflamatórios de SNC são importantes causas de morbidade e mortalidade em crianças. Uma das formas mais frequentes de apresentação é a encefalite, que cursa com disfunção neurológica associada a alterações inflamatórias e pode ser causadas por uma variedade de agentes, como agentes infecciosos ou não infecciosos (YELEHE-OKOUMA et al., 2018). As meningites diferem das encefalites pelo não envolvimento do parênquima cerebral ou medula espinhal, estando à inflamação confinada às meninges e espaços subaracnóides. Pacientes com meningite podem apresentar letargia e cefaleia, mas não cursam com disfunção cerebral. Pacientes com encefalite, por sua vez, apresentam-se com distúrbios motores ou sensitivos, alteração de estado mental ou distúrbio de consciência (BEEK et al., 2016; KAMINSKI et al., 2017)

Estudos epidemiológicos indicam uma grande heterogeneidade de agentes como causa de tal doença. Apesar da meningite ser uma doença de notificação compulsória no Brasil, o mesmo não ocorre para os casos de encefalite, ocorrendo uma carência na identificação do padrão etiológico em nosso meio. Entre os anos de 2011 e 2017, foram notificados no estado do Paraná, 6663 casos de meningite, em população pediátrica, com letalidade de 34 para cada 1000 pacientes diagnosticados. Considerando-se como caso suspeito, crianças acima de nove meses com febre, cefaleia, vômitos, rigidez de nuca, outros sinais de irritação meníngea, convulsão, sufusões hemorrágicas e torpor, ou crianças abaixo de nove meses com irritabilidade (choro persistente) ou abaulamento de fontanela. Uma vez que a ficha de notificação não faz distinção entre os casos de meningite e encefalite, permanece incerto o impacto das encefalites (BRASIL 2018).

Para o diagnóstico da encefalite é necessária a presença de critérios clínicos para o diagnóstico, sendo um critério obrigatório (alteração de estado mental), associado a mínimo de dois outros critérios (febre, convulsão, alterações neurológicas focais, pleocitose líquórica, alteração em neuroimagem ou eletroencefalográfica) (POLAGE; COHEN, 2016; VENKATESAN et al., 2013)

Estudos epidemiológicos permitem um melhor entendimento da circulação dos agentes e de adoção de medidas para tratamento, prevenção e monitorização nesses casos, modificando a morbimortalidade ligada a doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

As encefalite são condições potencialmente fatais secundárias a inflamação de parênquima cerebral, com ou sem meningite, por causas infecciosas e não infecciosas (POLAGE; COHEN, 2016).

O critério definitivo para confirmar encefalite é a presença de inflamação de parênquima cerebral associado a disfunção neurológica (TUNKEL et al., 2008). Porém, devido a raridade de biópsia cerebral para confirmação histopatológica, principalmente em crianças, utiliza-se critérios clínicos para prever a provável inflamação cerebral (MESSACAR et al., 2017).

Em 2013, o Consórcio Internacional de Encefalites (IEC) criou um consenso diagnóstico simplificado afim de facilitar o diagnóstico (VENKATESAN et al., 2013). Definiu-se como critério diagnóstico a presença de encefalopatia associada à sinais de disfunção e inflamação do parênquima cerebral. O diagnóstico de encefalopatia deve ser considerado na presença de alteração de nível de consciência por período superior a 24 horas na ausência de sinais de inflamação, como febre, pleocitose ou alterações de neuroimagem compatíveis com inflamação. O diagnóstico de meningoencefalite é mais específico nos casos em que haja sinais meníngeos e pleocitose, em pacientes com diagnóstico clínico de encefalite (MESSACAR et al., 2017).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Apesar de incomum, a encefalite tem grande importância para saúde pública devido sua alta morbidade e mortalidade (GRANEROD; CROWCROFT, 2007). A incidência estimada de encefalite varia de 1.5 a 7.3 casos a cada 100.000 pessoas. Em crianças, a incidência estimada de encefalite é de 2.8 a cada 100.000 pessoas (DAVISON et al., 2003; VORA et al., 2014). A hospitalização nos Estados Unidos é superior a 20.000 casos ao ano, com mortalidade estimada de 5.8 a 17.1%, e custo de \$ 2 bilhões (POLAGE; COHEN, 2016).

Intervenções em saúde pública e vacinação apresentaram impacto importante na epidemiologia das meningites e encefalites (POLAGE; COHEN, 2016). Sarampo

era a principal causa de meningite e encefalite viral antes da introdução da vacina contra Sarampo-Rubéola-Caxumba, sendo rara atualmente (POLAGE; COHEN, 2016). Nos Estados Unidos, no início da década de 80 ocorriam entre 10.000 e 20.000 casos de meningite bacteriana, com predomínio por *Haemophilus influenza* tipo b (Hib). Após 20 anos, a incidência anual reduziu para menos de 4.200 casos, como resultado da vacina conjugada contra Hib, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *screening* pré-natal para *Streptococcus* grupo B (BEEK et al., 2016; POLAGE; COHEN, 2016).

As infecções de SNC bacterianas ainda são um importante problema em muitos locais do mundo, especialmente países subdesenvolvidos. Em países Africanos com alta prevalência de HIV, a maioria são causadas por *S. pneumoniae*. Na África Sub-Saariana, a infecção meningocócica apresenta incidência de 40 a 101 casos a cada 100.000 habitantes, no período de 1981 a 1996 (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010).

2.3 ETIOLOGIA

O diagnóstico etiológico das encefalites é importante pois, além de guiar o tratamento, permite monitorar a incidência de diferentes agentes no meio e identificar patógenos emergentes, bem como indicar profilaxia primária quando aplicada (ROTBART; WEBSTER, 2001; VORA et al., 2014).

A maioria das encefalites são infecciosas, mas uma porcentagem considerável destas não apresenta agente infeccioso identificável ou ocorre por condições não infecciosas, como medicação, câncer ou inflamações sistêmicas (POLAGE; COHEN, 2016).

A inflamação da encefalite pode ocorrer como resposta a desordens imunológicas, oncológicas, tóxicas, metabólicas, vasculares ou infecciosas. Os fatores de risco associados ao acometimento do SNC após quadro infeccioso são desconhecidos (MAILLES; STAHL, 2009).

A prevalência dos agentes etiológicos das encefalites apresenta grande heterogeneidade, variando conforme calendário vacinal da população, testes diagnósticos utilizados e região geográfica (KOLSKI et al., 1995). O diagnóstico etiológico permanece não identificado em cerca de 40 a 80% das encefalites (VORA et al., 2014).

Em uma coorte realizada na Inglaterra (GRANEROD et al., 2010a), foram avaliadas 230 pacientes com encefalite, em um período de 2 anos, identificou-se a causa de 63% dos casos (128 pacientes), sendo as causas mais comuns as encefalites herpéticas, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), varicela zoster e tuberculose.

Uma avaliação retrospectiva entre 1998 e 2010 nos Estados Unidos (VORA et al., 2014), a etiologia viral foi a mais comumente identificada, representando 50.3% (49.6-51.0) dos casos identificados. O vírus herpes simples foi o mais identificado, com incidência de 74.1% (73.0-75.2) das causas virais. As encefalites imuno mediadas correspondem a cerca de um terço das encefalites agudas, tendo a ADEM como seu principal agente (GRANEROD et al., 2010b).

2.3.1 Vírus

Diferentes agentes virais podem cursar com encefalites. A maioria tem como agente etiológico os enterovírus (EV), os herpesvírus, e, em algumas regiões, arbovírus. Em populações não vacinadas, o Sarampo permanece como importante patógeno (MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017).

Os EV não pólio são os principais agentes etiológicos das meningites em todo mundo, principalmente na população pediátrica. Os EV são os principais agentes etiológicos das meningites no Sul do Brasil, com circulação predominante no verão e outono (RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016; VIDAL et al., 2011). A encefalite por EV é menos frequente, com sintomas mais brandos quando comparado com outros agentes etiológicos (RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016).

A encefalite por Herpes vírus simples (HSV) pode ocorrer por infecção do SNC por HSV 1 ou 2. O HSV juntamente com o varicela zoster vírus (VZV) são os principais herpesvírus associados encefalites (MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017; STAHL et al., 2011), sendo uma das infecções adquiridas mais devastadoras conhecidas (WHITLEY, 2015). Há uma distribuição bimodal, com 1/3 dos casos ocorrendo em pacientes com menos de 20 anos e metade acima de 50 anos. A incidência estimada de infecção do SNC por HSV é de 1:250.000-500.000, com mortalidade estimada de 20-30% (TYLER, 2004). O HSV tem tropismo pelo lobo temporal, cursando com sintomas clínicos enquanto durar a infecção. Este tropismo é mais observado em

maiores de 3 meses, uma vez que antes desta idade, as infecções podem ser difusas ou focais (WHITLEY, 2015).

A encefalite por Varicela Zoster Vírus é a segunda principal causa de encefalite, tendo sua prevalência reduzida após a introdução da vacina (KAWADA, 2018; PAHUD et al., 2011).

A infecção primária pelo Varicela Zoster Vírus (VZV) causa varicela (ou catapora), em sequência, o vírus se torna latente nos nervos cranianos e gânglios dorsais. A reativação do vírus latente produz o Zoster, geralmente em imunossuprimidos ou idosos. O acometimento do SNC pode ser secundário à reativação do VZV ou infecção primária, em curto período após a mesma (FREER; PISTELLO, 2018; KAWADA, 2018; STAHL et al., 2011). A encefalite por VZV geralmente ocorre 2 a 8 dias após o rash cutâneo, ocasionalmente ocorre antes do rash ou sem rash cutâneo (KAWADA, 2018). Os principais sintomas da fase aguda são a febre e alteração de estado mental. Alterações neurológicas focais e crises convulsivas são menos observadas (KAWADA, 2018; POLLAK et al., 2012).

As infecções por CMV em imunocompetentes e imunossuprimidos não são raras, apresentando soroprevalência de 60 a 100% da população (RAFAILIDIS et al., 2008; STARAS; DOLLARD, 2006). O CMV é capaz de cursar com diversas manifestações orgânicas, principalmente em pacientes imunossuprimidos. As manifestações de SNC são a segunda mais frequentes associada ao CMV em pacientes imunocompetentes. Há relatado uma grande heterogeneidade clínica, como febre, fadiga, mialgia, déficit neurológico focal, parestesias, confusão mental e outros (RAFAILIDIS et al., 2008).

O Epstein-Barr vírus (EBV) é um vírus cuja prevalência de soropositividade em adultos assintomáticos mundialmente é cerca de 90% (HATANPAA; KIM, 2014). O envolvimento do SNC pelo EBV pode ocorrer na primo-infecção, reativação ou infecção crônica pelo EBV (FUJIMOTO et al., 2003; HATANPAA; KIM, 2014). O acometimento primário do SNC na primo-infecção é responsável por 5% das infecções (BASKIN; HEDLUND, 2007; HATANPAA; KIM, 2014). Imunossupressão é um fator de risco para reativação do EBV (HATANPAA; KIM, 2014). A encefalite é uma rara complicação esporádica da infecção por EBV. Em imunocompetentes, a encefalite por EBV geralmente ocorre 1 a 3 semanas após a mononucleose, mas pode ser a manifestação primária (BASKIN; HEDLUND, 2007; HATANPAA; KIM, 2014; STAHL et al., 2011). O Cerebelo geralmente é afetado, podendo associar-se com mielite. Em

imunossuprimidos, a sintomatologia é diversa, podendo mimetizar tumor (STAHL et al., 2011).

Os arbovírus não se referem a uma família específica de vírus, mas ao modo de transmissão do vírus (STAHL et al., 2011). Arboviroses podem ocorrer em determinadas regiões geográficas, sendo normalmente subclínicas (MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017). A encefalite é uma complicação rara destes pacientes, com estimativa de menos de 1% das infecções por vírus do Nilo Ocidental manifestando-se desta forma (STAHL et al., 2011).

2.3.2 Bactérias

As meningoencefalites bacterianas são raras em população hígida e vacinada, com maior risco em crianças e idosos, bem como após fratura de crânio, imunodeficiências primárias ou adquiridas (POLAGE; COHEN, 2016).

O Hib permanece como um importante causa de meningoencefalite pelo mundo, com alta taxa de mortalidade (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010). Antes da vacinação universal para Hib, a incidência desta bactéria nos Estados Unidos era de 45 a 48% dos casos de meningoencefalite bacteriana, reduzindo para 7% atualmente (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; SCHLECH et al., 1985; SCHUCHAT et al., 1997; VOETSCH et al., 2007; WENGER et al., 1990). A maioria dos casos ocorria em população abaixo de 6 anos, sendo o pico de incidência entre 6 e 12 meses (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010). Os sintomas predominantes são febre, rigidez de nuca, alteração de nível de consciência. Em crianças com meningite por Hib, crises convulsivas são relatadas em 60% dos casos (ANH et al., 2006; BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010).

O *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo, é o principal agente associado a meningoencefalite bacterianas nos Estados Unidos e Europa, correspondendo a cerca de 60% dos casos (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; THIGPEN et al., 2011). Estudos iniciais indicaram que 74 a 90% das linhagens bacterianas envolvidas nas meningites pneumocócicas estão contempladas na vacina anti pneumococo 23 valente. Apesar da vacinação ser indicada para populações de risco, a eficácia desta vacina para prevenção de meningite pneumocócica não foi comprovada (BOLAN et al., 2017; BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; BUTLER, 1993).

A clínica clássica da meningoencefalite por pneumococo inclui febre, rigidez de nuca e alteração de estado mental, estando presente em até 60% dos casos (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; WEISFELT et al., 2006a). A infecção estreptocócica é severa, apresentando com alterações neurológicas focais em 40% dos casos e crises convulsivas em 25% dos casos (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010). Cerca de 20% dos pacientes são admitidos já em estado de coma (WEISFELT et al., 2006b).

Neisseria meningitidis, ou meningococo, é um importante causa de meningoencefalite. A clínica é extremamente variável, podendo apresentar-se como febre intermitente à bacteremia fulminante (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010). Pacientes com infecção meningocócica apresentam tipicamente lesões cutâneas, como petéquias, púrpuras e equimoses, sendo encontrada em 60-90% dos pacientes (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010).

A *Listeria monocytogenes* causa cerca de 3% dos casos de meningite bacteriana (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; THIGPEN et al., 2011). A doença causada por este agente apresenta redução de sua prevalência, devido à redução de contaminação de alimentos (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; VOETSCH et al., 2007). A clínica em neonatos consiste em febre, irritabilidade e sinais meníngeos (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010). A clínica em crianças e adultos é semelhante à encontrada em infecções por Hib e *S. pneumoniae* (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010). Encefalite com acometimento de tronco ocorre em 10% das infecções do SNC por listeria. Cursa com uma doença bifásica, com fase prodrômica com febre, mal estar, náusea, cefaleia, seguida de síndrome neurológica, com acometimento unilateral de um ou vários nervos cranianos (REYNAUD et al., 2007).

Apesar dos Bacilos gram-negativos são causas importantes de infecções comunitárias e nosocomiais, são raramente associados a infecções de sistema nervoso central. Sua incidência é associada a condições neurocirúrgicas como traumatismo craniano, derivações ou complicações de infecções em outros sítios (KALRA et al., 2009). Estes agentes, em especial a *Escherichia coli*, apresenta-se como uma causa comum em recém-nascidos devido à transmissão vertical pela passagem pelo canal de parto (RODRIGUES; MAIDEN, 2018).

A bactéria gram negativa *Rickettsia rickettsii*, causadora da febre maculosa, é um agente com alta incidência no Brasil, em especial na região sudeste. O quadro

pobre progredir para envolvimento do sistema nervoso central, com confusão mental, ataxia, crise convulsiva e coma (DEL FIOLE et al., 2010).

Outras causas incluem *Staphylococcus aureus* coexistente com endocardite e *Pseudomonas aeruginosa* associada à procedimentos neurocirúrgicos (RODRIGUES; MAIDEN, 2018; TUNKEL et al., 2004).

2.3.3 Autoimunes

2.3.3.1 Encefalomielite Disseminada Aguda

A Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) é uma enfermidade inflamatório-desmielinizante do SNC, mediada imunologicamente, que afeta predominantemente substância branca subcortical (ERAZO-TORRICELLI, 2006). Geralmente é precipitada por um quadro infeccioso ou vacina (DALE et al., 2000).

É mais comum em crianças e adultos jovens, correspondendo uma importante causa de encefalite nesta faixa etária (LEAKE et al., 2004). É mais comum no sexo masculino, em negros e no período do inverno (DALE et al., 2000; ELKHAYAT et al., 2017; EROL et al., 2013).

Apesar de geralmente ser precedida por quadro viral, a identificação do agente etiológico é incomum, não superando 17-24% dos casos (DAVIS; BOOSS, 2003). Geralmente o quadro infeccioso precede 2 a 30 dias antes do surgimento dos sintomas clínicos, podendo ter sintomas como febre, cefaleia, mialgia, náusea e vômitos (ERAZO-TORRICELLI, 2006)

Diversos sintomas neurológicos são observados, geralmente poli sintomáticos ou multifocais, com envolvimento de vias motoras e sensitivas, sendo mais descritos ataxia, parestesia, paresias, espasticidade, afasia e oftalmoparesia (ERAZO-TORRICELLI, 2006; RUST, 2000).

Não há marcadores específicos que permite confirmar o diagnóstico de ADEM (ERAZO-TORRICELLI, 2006). O diagnóstico é realizado através do preenchimento de 5 critérios clínicos: (i) evento multifocal, com presumindo evento de inflamação e desmielinização de SNC; (2) encefalopatia inexplicada por febre; (3) alteração de IRM de crânio, com lesões de substâncias brancas difusas, largas (>1-2cm) e mal delimitadas e/ou lesões hipointensas em substâncias brancas em T1 e/ou anormalidades de substância cinzenta profunda; (4) sem novos eventos clínicos ou

alterações em IRM após 3 meses de sintomas e (5) exclusão de causas alternativas que melhor explicariam a doença (GRAUS et al., 2016).

Geralmente apresenta um prognóstico favorável, com poucas sequelas. Quando há sequelas, quadros motores são mais importantes. A mortalidade é baixa, não sendo registrada em muitas séries (ERAZO-TORRICELLI, 2006; JACOBS et al., 2004; LEAKE et al., 2004; MIKAELOFF et al., 2004; TENEMBAUM; CHAMOLES; FEJERMAN, 2002).

A maioria dos pacientes apresenta curso monofásico, mas podem ser bifásicos ou multifásicos (DALE et al., 2000; MIKAELOFF et al., 2004; TENEMBAUM; CHAMOLES; FEJERMAN, 2002).

2.3.3.2 Encefalite anti receptor-N-metil-D-aspartato

A encefalite anti receptor-N-metil-D-aspartato (NDMAr) é uma doença imune mediada gerada por anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDAr. (GRESA-ARRIBAS et al., 2015). Estima-se que a encefalite anti-NMDAr seja a segunda causa mais frequente de encefalite autoimune, atrás apenas da ADEM (GUASP; DALMAU, 2018).

2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Crianças podem ter clínica variável, dependendo da idade e duração da doença, podendo ter sintomas inespecíficos. Neonatos geralmente apresentam-se com sinais inespecíficos, como dificuldade de alimentar-se, irritabilidade, hipertonia ou hipotonia e insuficiência respiratória. Febre e crise convulsiva acometem menos da metade dos neonatos com esta condição (BEEK et al., 2016).

Pacientes fora do período neonatal podem apresentar-se com cefaleia, fotofobia e vômitos, bem como sinais de sepse. A presença de sinais meníngeos clássicos, como abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou fotofobia aumentam a suspeita de infecções do sistema nervoso central (BEEK et al., 2016; MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017).

Os sintomas mais comumente associados com encefalite são cefaleia, epilepsia, letargia, alteração comportamental. Pode ocorrer irritabilidade, rigidez de nuca e coma de forma menos frequente (GRANEROD et al., 2010b).

A frequência de sintomas como epilepsia e irritabilidade altera conforme etiologia. Sendo a epilepsia um sintoma incomum em pacientes com quadro de ADEM, varicela zoster e tuberculose (GRANEROD et al., 2010a).

Apesar de febre ser um sintoma comumente associado a quadros de encefalites, ela pode estar ausente em causas autoimune e secundária a varicela zoster (GRANEROD et al., 2010a).

As encefalites autoimunes apresentam uma grande heterogeneidade de sintomas, com variação conforme idade e sexo (GORDON-LIPKIN et al., 2017). Um quadro prodrômico pseudo-viral é o mais comum, com cefaleia e febre. Há uma evolução progressiva e multifásica, semelhante ao encontrado em pacientes em uso da quetamina, que é um antagonista de receptor NMDA (GUASP; DALMAU, 2018). Poucos dias após quadro prodrômico, geralmente iniciam-se sintomas psiquiátricos. Há descrição de insônia, alteração de personalidade, alucinação, ideias paranoides, agitação e psicose. Apesar de aceleração de fala, há redução progressiva de linguagem verbal (GUASP; DALMAU, 2018). Os sintomas psiquiátricos podem estar presentes durante dias a semanas como única manifestação. As alterações cognitivas e de memória são precoces, mas de difícil avaliação devido agitação e pouca colaboração dos pacientes (GUASP; DALMAU, 2018). Geralmente passa a associar-se com alterações de movimento como discinesias, predominantemente orofaciais, coreoatetose, distonia, rigidez e opistótono (GUASP; DALMAU, 2018). Podem associar-se com alterações de movimento como discinesias, predominantemente orofaciais, coreoatetose, distonia, rigidez e opistótono (GUASP; DALMAU, 2018; TITULAER et al., 2014; VIACCOZ et al., 2014).

2.5 DIAGNÓSTICO

A acurácia do diagnóstico é importante para guiar tratamento e monitorização de infecções emergentes, permitindo tratamento precoce e melhorando prognóstico (DAVISON et al., 2003; VORA et al., 2014). Mesmo em casos em que não há tratamento específico, a identificação etiológica permite avaliação de prognóstico, profilaxia, aconselhamento a paciente e familiar e medidas de saúde coletivas (TUNKEL et al., 2008).

Por definição, encefalite é um processo inflamatório do parênquima cerebral associada à disfunção neurológica. Porém, devido à dificuldade de confirmação

histopatológica de processo inflamatório do parênquima, critérios clínicos foram definidos pelo Comitê Internacional de Encefalites (IEC) em 2013 (KOLSKI et al., 1995). Para o diagnóstico, é necessária a presença uma encefalopatia de origem infecciosa ou autoimune, caracterizado por alteração de estado mental por período maior que 24 horas sem causa alternativa. Associado a isso, é necessário a presença de dois critérios menores para diagnóstico provável e três para diagnóstico de certeza. Os critérios menores são: (1) Febre, (2) Crise convulsiva, (3) novo déficit neurológico focal, (4) Pleocitose líquórica, definida pela presença de mais de 5 células/mcL no LCR, (5) Neuroimagem com acometimento do parênquima e (6) EEG com sinais consistentes com encefalite (DAVISON et al., 2003; KOLSKI et al., 1995).

O diagnóstico etiológico classicamente é realizado pela identificação do agente causal através de PCR ou cultura de LCR, nas encefalites infecciosas, e identificação de anticorpo específico em LCR nas encefalites autoimunes. A demonstração de anticorpo intratecal específico ou o aumento dos títulos de anticorpos, na vigência de quadro infeccioso, também servem de evidência para o diagnóstico (DAVISON et al., 2003).

2.5.1 Estudo do Líquido cefalorraquidiano

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) representa a mais importante ferramenta para o diagnóstico etiológico da encefalite, representando o diagnóstico definitivo de encefalite por causa infecciosa (DAVISON et al., 2003; KLEINES et al., 2014; KOLSKI et al., 1995).

A pleocitose e anormalidade da proteína líquórica não apresenta grande variação em diferentes etiologias, diferentemente de glicorraquia e relação glicose líquórica com sérica (GRANEROD et al., 2010a).

O padrão clássico do LCR nas encefalites virais é o aumento de leucócitos, com predomínio de linfócitos, aumento moderado de proteína com relação glicorraquia / glicose sérica acima de 40% (MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017). A celularidade do LCR nem sempre é elucidativa, podendo ter predomínio polimorfonuclear em fase precoce da doença (PÉREZ-RUIZ et al., 2018; POLAGE; COHEN, 2016). Cerca de 5% dos pacientes com encefalite herpética confirmada com PCR e/ou biópsia cerebral apresentam-se com LCR completamente. Em contrapartida, as meningoencefalites herpéticas podem se manifestar com alterações

semelhantes a quadros bacterianos, como hipoglicorraquia (30-40 mg/dL), presença de hemácias em LCR (10-500 cel/mm³) ou hiperproteínoorraquia (60-700 mg/dL) (NAHMIAS; WHITLEY; VISINTINE, 1982; TYLER, 2004; WHITLEY, 2015).

Para o diagnóstico de certeza das encefalites bacterianas, é necessário o estudo do LCR, com características típicas, tais como pleocitose, com predomínio de neutrófilos, baixa glicorraquia e aumento de proteínoorraquia. A cultura do LCR é o padrão ouro para o diagnóstico, positivando entre 50 e 90% dos pacientes. A bactéria é identificada em cultura sérica em 50 a 80% dos casos (BEEK et al., 2016).

O tratamento com antibiótico algumas horas antes da punção lombar pode reduzir anormalidades na contagem de proteínas e glicose, com menos efeito na contagem de polimorfonucleares (POLAGE; COHEN, 2016). Pacientes com choque séptico podem apresentar-se com redução de celularidade no LCR (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010).

Um estudo indicou que a presença de concentração de lactato acima de 4.2 mmol/L pode ser considerado um fator discriminativo para infecções bacterianas, com sensibilidade de 96% e especificidade de 100% (GENTON; BERGER, 1990). O lactato pode aumentar secundariamente a outros fatores, como hipóxia, isquemia, comprometimento vascular e metabolismo de leucócitos do LCR (TUNKEL et al., 2008).

2.5.2 Bacterioscopia e Cultura do Líquido Cefalorraquidiano

Devido ao potencial letal de encefalite bacterianas, testes microbiológicos para pesquisa de bactérias aeróbicas é realizada como parte da rotina do estudo do LCR, independente da suspeição clínica (POLAGE; COHEN, 2016).

Na ausência de PCR, a bacterioscopia é o método mais rápido para identificar infecções de SNC bacterianas, permitindo detecção na presença de mais de 10⁴ unidades formadoras de colônia (UFC)/mL, com sensibilidade de 10-93%, variando conforme microrganismo, severidade de infecção e carga bacteriana. Cerca de 45% dos pacientes com LCR de padrão bacteriano e cultura negativa apresentam bacterioscopia positiva (BRYAN et al., 1990; POLAGE; COHEN, 2016).

A coloração por método de GRAM tem sensibilidade relativamente alta para *S. pneumoniae* e BGN (60-90%), mas muito menor para *L. monocytogenes* (10-35%) (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010; POLAGE; COHEN, 2016). Pré-

tratamento com antibiótico tem pouca influência na sensibilidade da bacterioscopia do LCR, reduzindo de 56% para 52% (BOHR et al., 1983).

A Cultura do LCR é o padrão ouro para diagnóstico, permitindo a identificação de susceptibilidade *in vitro* a diferentes antimicrobianos, permitindo racionalizar tratamento (BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010).

2.5.3 Anticorpos específicos

A maior parte dos diagnósticos ocorre em pesquisa de anticorpos no soro e LCR. A presença de anticorpos intratecais específicos ou aumento da titulação de anticorpos séricos em quatro vezes do valor basal evidenciam infecção neurológica recente, quando associado com clínica, permite diagnóstico (DAVISON et al., 2003).

A sorologia no LCR não é recomendada para diagnóstico em fase aguda, uma vez que pode ter baixa acurácia em fase aguda de doença, podendo ser utilizada para diagnóstico retrospectivo ou se LCR for coletado em fase tardia de doença, com PCR negativo (TYLER, 2004).

O diagnóstico etiológico através de pesquisa viral em fezes ou *swab* de orofaringe apresenta baixa acurácia (KOSKINIEMI et al., 2001).

Para as encefalites autoimunes, o diagnóstico definitivo pode ser alcançado através da identificação de anticorpos específicos em LCR ou soro. Identifica-se uma alta soropositividade em LCR nesses pacientes, em contrapartida, apenas 10% dos pacientes apresentam anticorpos positivos em soro (GRESA-ARRIBAS et al., 2015; GUASP; DALMAU, 2018).

2.5.4 Reação em cadeia da Polimerase

Apesar do PCR ser o teste padrão ouro para diagnóstico de meningoencefalites virais, o mesmo pode ser negativo influenciado por níveis transitórios e baixos de viremia, característicos da própria doença (POLAGE; COHEN, 2016; STORCH, 2000).

Um estudo realizado com pacientes com meningite bacteriana, com cultura positiva no LCR, indicou sensibilidade de PCR de 92% para Hib, 100% para *S. pneumoniae* e 88% para *N. meningitidis* (CORLESS et al., 2001). Em pacientes com

infecção de SNC por *L. monocytogenes* a positividade de PCR ocorre apenas na presença de grande carga viral (BÄCKMAN et al., 1999; VENKATESAN et al., 2013).

O PCR tem menor sensibilidade em pacientes com infecção por arbovírus, uma vez que pacientes imunocompetentes raramente apresentam material genético no LCR no momento da apresentação (POLAGE; COHEN, 2016).

2.5.5 Estudos de imagem

A imagem por Ressonância Magnética (IRM) de crânio apresenta maior sensibilidade, mesmo assim, as alterações são incomuns. As alterações descritas em literatura são diversas, variando de edema cerebral difuso, com ou sem acentuação focal, edema focal, isquemias agudas e infartos multifocais. As encefalites herpéticas apresentam maior probabilidade de alteração (GRANEROD et al., 2010a; KOLSKI et al., 1995)

A imagem clássica da encefalite herpética é o hipersinal envolvendo córtex insular, temporal e giro do cíngulo, geralmente unilateral e podendo ter efeito de massa, com hipersinal em T2;FLAIR. Observa-se uma restrição de difusão secundária ao edema citotóxico viral. Outros agentes podem cursar com envolvimento do lobo temporal, como tuberculose, VZV, malignidade e doenças vasculares (CHOW et al., 2015; KAWADA, 2018; SHOAI; KRAUS; KHAN, 2018; WHITLEY, 2015)

Na encefalite por EBV, o achado mais clássico é a hiperintensidade em T2 no tálamo bilateralmente e gânglios de base, devido ao tropismo desse vírus (BASKIN; HEDLUND, 2007).

2.5.6 Estudos neurofisiológicos

O Eletroencefalograma (EEG) é um sensível indicador de disfunção cerebral, podendo mostrar uma atividade alentecida e desorganizada, sem correlação com distúrbios de movimento ou mudança com drogas antiepilépticas. A severidade do acometimento eletroencefalográfico não se correlaciona com extensão de doença, mas a melhoria do padrão elétrico cerebral indica bom prognóstico (GUASP; DALMAU, 2018; TUNKEL et al., 2008).

EEG com descargas de onda aguda ou alentecimento temporal servem como evidências para encefalite herpética, apesar de sensibilidade de 60% e especificidade de 80% (WHITLEY, 2015).

Na encefalite anti-NMDAr, um padrão de delta *brush* extrema, com atividade delta rítmica contínua de 1 a 3 Hz, com atividade Beta sobreposta de 30Hz, simétrica e sincrônica, pode ser identificado em um terço dos pacientes (SCHMITT et al., 2012).

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças não infecciosas do SNC, tais quais vasculites, colagenoses e síndromes paraneoplásicas, podem ter apresentação similar a encefalites infecciosas, devendo ser considerados como diagnóstico diferencial (TUNKEL et al., 2008).

2.7 TRATAMENTO

A propedêutica nas encefalites é altamente dependente de agente causal, sendo importante o diagnóstico etiológico sempre que possível. O atraso no diagnóstico e tratamento implicam em maior mortalidade e eventos adversos (POLAGE; COHEN, 2016).

Há poucas alternativas para tratamento de encefalite viral, persistindo o tratamento apenas sintomático nos dias atuais (MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017).

Um tratamento promissor para as infecções virais por EV com alta penetração em sistema nervoso central, o pleconaril foi testado entre 1990 e 2000, porém, estudos indicaram um pequeno benefício, com redução de cefaleia (MCGILL; GRIFFITHS; SOLOMON, 2017).

Os benefícios do aciclovir venoso são bem estabelecidos na encefalite herpética (KAEWPOOWAT et al., 2016). Na suspeita de infecção herpética de sistema nervoso central, o diagnóstico e terapêutica devem ser realizados imediatamente. O tratamento deve ser mantido, mesmo na presença de PCR negativo, até um diagnóstico alternativo ser estabelecido (WHITLEY, 2015).

Apesar da ausência de estudos randomizados sobre o uso de aciclovir na encefalite por VZV, o seu uso é comumente realizado. Pode haver necessidade de

doses mais altas de aciclovir devido à maior resistência do VZV ao aciclovir quando comparado com HSV (KAWADA, 2018; KNEEN et al., 2010).

O ganciclovir pode ser utilizado como uma alternativa terapêutica a encefalite por varicela zoster vírus, podendo utilizar corticoterapia como adjuvante terapêutico. Seu uso também é descrito como escolha para o tratamento de encefalite por herpesvírus humano 6 (TUNKEL et al., 2008).

Para a encefalite por EBV, diversos relatos de casos já demonstraram benefícios variáveis com o uso de aciclovir, ganciclovir e valganciclovir. O uso de Ganciclovir demonstrou redução da carga viral em SNC de pacientes com HIV e encefalite por EBV, porém seu benefício clínico é incerto (ADAMS et al., 2006; CHADAIDE; VOROS; HORVATH, 2008; KOGELNIK et al., 2006; LAZZARIN et al., 2006; MACGINLEY et al., 2001; TREVILLYAN et al., 2013). Apesar do uso do aciclovir nas encefalites por EBV ser controverso e não ser usualmente recomendado, relatos anedóticos indicam que seu uso pode reduzir carga viral em nasofaringe, com benefício clínico é incerto (OCAL DEMIR et al., 2016; TUNKEL et al., 2008).

Devido à alta mortalidade, o tratamento deve ser instituído frente a suspeita de meningoencefalite bacteriana. A terapia bacteriana deve ser escolhida conforme o agente etiológico e as propriedades das drogas antimicrobianas, tais qual a solubilidade lipídica, tamanho molecular e potencial bactericida (BEEK et al., 2016). Regiões com prevalência de pneumococo resistência a cefalosporina inferior a 1%, a terapia com ceftriaxona é adequada. Se a prevalência for superior a 1%, recomenda-se o tratamento de cefalosporina de terceira geração associada à vancomicina (BEEK et al., 2016).

Nas encefalites autoimunes, as decisões terapêuticas variam conforme idade, presença de tumor e gravidade. Apesar de carência de estudos prospectivos e randomizados, recomenda-se como primeira linha de tratamento o início mais precoce possível de metilprednisolona endovenosa, 1g/dia por 5 dias, associado ou não a imunoglobulina 400mg/kg/dia por 5 dias ou plasmáférese. Diante de presença de tumor, a exérese cirúrgica do mesmo deve ser realizada (GUASP; DALMAU, 2018). Em casos graves de encefalite auto-imune, o uso de rituximabe associado à terapia de primeira linha, tem sido cada vez mais recomendado (GUASP; DALMAU, 2018). Na ausência de resposta favorável, recomenda-se uso de imunossupressores de segunda linha, incluindo rituximabe 375mg/m²/semana por quatro semanas,

ciclofosfamida 750mg/m²/mês por 4 a 6 meses ou associação de ambas (GUASP; DALMAU, 2018).

2.8 PROGNÓSTICO

A mortalidade por encefalite varia de 5-30%, variando conforme etiologia, sendo as secundárias a tuberculose, varicela zoster e autoimunes apresentam maior letalidade (GRANEROD et al., 2010a; VORA et al., 2014). As encefalites por *M. tuberculosis* apresentam pior desfecho, cursando com sequelas irreversíveis (GRANEROD et al., 2010a).

A proteinorraquia pode continuar aumentado mesmo com tratamento, permanecendo elevada mesmo após término do tratamento (WHITLEY, 2015).

A extensão do acometimento do SNC não foi associado com desfecho (WHITLEY, 2015). Apesar do tratamento com Aciclovir, observa-se uma piora progressiva e crônica da IRM secundária à resposta imune-mediada desencadeada pela infecção (MARTINEZ-TORRES et al., 2008).

A mortalidade após 3 meses do tratamento é 15%, aumentado para 25% após 18 meses. As mortes tardias geralmente são associadas à sequelas neurológicas (WHITLEY, 2015).

Os fatores mais classicamente associados à desfecho neurológicos são o nível de consciência ao início da terapia e idade do paciente (WHITLEY, 2015). Porém, em um estudo prospectivo (CLARKE et al., 2006), que realizou avaliação de crianças com quadro de encefalite, a escala de coma de Glasgow não apresentou relação com prognóstico destes pacientes. Uma deterioração eletroencefalográfica relacionou-se com pior desfecho, bem como naqueles pacientes que apresentam relação alterada albumina líquórica/sérica. A presença de IFN-alfa em LCR associou-se com melhores prognósticos.

A encefalite anti-NMDAr apresenta-se com bom desfecho, independente de idade. A taxa de mortalidade é próxima de 5% (GORDON-LIPKIN et al., 2017; SINGER, 2017). Fatores associados com melhor desfecho incluem terapia com início precoce, severidade de sintomas leve nas primeiras 4 semanas, não necessidade de unidade de terapia intensiva durante tratamento (SINGER, 2017).

3 JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos brasileiros sobre a incidência de encefalites, bem como os agentes associados a mesmas. Assim, por meio deste estudo pretende-se obter informações epidemiológicas e clínicas sobre as encefalites na infância em nossa região, preenchendo uma lacuna existente sobre a epidemiologia de encefalites no Brasil.

Com a realização desse estudo será possível identificar apresentação clínica, alterações laboratoriais, resultados de estudos de imagens e eletroencefalográficas, resposta a terapêutica adotada e desfecho.

A identificação do padrão epidemiológico permite um melhor planejamento das ações de saúde, evitando sequelas e gastos com tratamentos e exames desnecessários.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os agentes etiológicos de encefalite e meningoencefalites em população de um Hospital Pediátrico sentinela no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar a incidência de encefalite e meningoencefalite no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, conforme idade e sexo.
- b) Avaliar os agentes etiológicos envolvidos na gênese das encefalites e meningoencefalites, conforme idade, sexo, mês e ano de ocorrência.
- c) Avaliar a apresentação clínica dos pacientes conforme agentes etiológicos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa observacional, retrospectiva, descritiva, transversal, realizada na cidade de Curitiba, Paraná.

Os pacientes do estudo foram selecionados do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, hospital filantrópico, de atendimento público, privado e convênios, especializado em pediatria, localizado em Curitiba.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Pequeno Príncipe sob o CAAE: 87273418.9.0000.0097.

5.1 PROCESSO DE AMOSTRAGEM

Para a seleção dos pacientes com diagnóstico de encefalite, utilizou-se dados provenientes de três diferentes meios: (1) pacientes notificados no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar com infecção de SNC; (2) Pacientes cadastrados no laboratório com suspeita de infecção de sistema nervoso central; (3) Pacientes internados com os seguintes códigos Internacional de Doença, 10ª versão (CID-10) versão 10: A83, A84, A85, A86, A89, B00, B01.1, B02.0, B05.0, B06, B26.2, G04, G05.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados pacientes com menos de 18 anos, internados no Hospital Infantil Pequeno Príncipe, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

O diagnóstico de encefalite foi realizado conforme critérios clínicos do Consórcio Internacional de Encefalite, considerou-se a presença de encefalopatia (alteração do nível de consciência com tempo de duração superior a 24 horas) associada a dois dos seguintes: (1) febre, (2) convulsão, (3) alteração neurológica focal, (4) pleocitose líquórica (Contagem de células em LCR superior a 5 cel/mcL), (5) Achados eletroencefalográficos compatíveis com sofrimento cerebral, (6) alteração em neuroimagem (VENKATESAN et al., 2013).

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes cujos prontuários apresentarem-se incompletos ou que, apesar de notificados como meningite ou encefalite, foram excluídos em sua investigação este diagnóstico.

5.4 DADOS PESQUISADOS

Para coleta dos dados, utilizou-se o protocolo de coleta de dados presentes no anexo 1, seguindo o protocolo de trabalho no anexo 2.

A idade dos pacientes foi analisada em número absoluto e faixa etária, conforme classificação pediátrica: (1) Menor que 2 anos (lactente); (2) Entre 2 e 4 anos (Pré-escolar); (3) Entre 5 e 10 anos (Escolar) e (4) Entre 11 e 18 anos (Adolescente).

A origem do paciente foi classificada em cidade de origem e macrorregião pertencente, conforme classificação geográfica do estado do Paraná (Figura 2).

Os quadros foram classificados como em virais, bacterianos, autoimunes, outros e indeterminado, conforme critérios descritos na seção “Diagnóstico etiológico”.

5.5 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Para o diagnóstico etiológico das encefalites, considerou-se confirmada, provável, possível utilizou-se uma adaptação aos critérios descritos por Granerod et al. (2010) e Graus et al. (2016), resumidos na Quadro 1.

QUADRO 1 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE QUADROS DE ENCEFALITE

Agente		Diagnóstico confirmado	Diagnóstico provável	Diagnóstico possível	Diagnóstico excluído
Bactérias	<i>Haemophilus influenza</i>	Detecção de DNA de <i>H. influenzae</i> em sítio estéril ou Detecção por cultura em sítio estéril	Detecção de antígeno específico em sítio estéril	Epiglotite clínica	Critérios presentes para outras causas
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cultura ou PCR positivo em sítio estéril ou Autópsia com meningite e granuloma	Cultura ou PCR específicos em outros sítios não SNC Epidemiologia positiva Histologia com granulomas Decisão para tratar com resposta positiva	Decisão de tratar	Investigação microbiológica negativa ou Critérios presentes para outras causas
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Detecção de DNA ou antígeno específico em sítio estéril ou Detecção por cultura em sítio estéril	Detecção de DNA ou antígeno específico em sítio não estéril ou Clínica compatível (meningite e/ou meningococcemia com curso rápido)		Critérios presentes para outras causas
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Detecção por cultura em sítio estéril ou Detecção por DNA específico em LCR ou sangue ou Detecção de sorologia específica em LCR	Detecção de sorologia específica em urina	Diagnóstico clínico sugestivo	Critérios presentes para outras causas
	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis em qualquer estágio; e Reativação sorológica em LCR; ou Detecção por PCR em LCR	Sífilis em qualquer estágio; e Sorologia negativa em LCR; e Aumento de proteína ou pleocitose sem outras causas de quebra de barreira e		

Agente		Diagnóstico confirmado	Diagnóstico provável	Diagnóstico possível	Diagnóstico excluído
			Clínica compatível com neurosífilis		
	Outra bactérias	Detecção de ácido nucléico viral em LCR por PCR ou cultura			
Rickettsia	<i>Rickettsia spp.</i>	Aumento de anticorpos em 4 vezes ou resultado acima de 64 por imunofluorescência ou 16 em fixação de complemento ou Biópsia cutânea ou atopsia com imunofluorescência positiva ou Isolado Rickettsia em espécime clínico ou Autópsia com microvasculite e anticorpos	Alta titulação		
Vírus	Citomegalovírus (CMV)	Presença de DNA em LCR ou Anticorpos específicos intratecais ou Autópsia com pancencefalite ou nódulos em micróglia e inclusões citomegálicas		Evidência sorológica de infecção primária por CMV ou DNA identificado em sangue	CMV DNA negativo em LCR após 3-7 dias de sintomas e Sem evidência de anticorpos específicos após 7-10 dias Critérios presentes para outras causas
	Enterovírus	Detecção de RNA de enterovírus em LCR ou Anticorpo específico para enterovírus em LCR ou Autópsia com poliomielite/poliencefalite		Sorologias compatíveis com infecção recente ou Detecção de agente em sítio outro a SNC	Critérios presentes para outras causas

Agente		Diagnóstico confirmado	Diagnóstico provável	Diagnóstico possível	Diagnóstico excluído
	Epstein-Barr vírus (EBV)	Detecção de DNA em LCR e Evidência sorológica para infecção ou Autópsia demonstrando EBV DNA em tecido cerebral	Antígeno específico em LCR	Evidência sorológica para infecção por EBV	EBV negativo em LCR após 3-7 dias de sintomas e Sorologias intratecais negativas após 7-10 dias de sintomas Critérios presentes para outras causas
	Vírus herpes simplex (HSV)	HSV DNA em LCR ou Anticorpos intratecais específicos em LCR ou Autópsia sugestiva de panencefalite	Em menores de 1 ano, a presença de IgM positivo Em maiores de 1 ano, evidencie de soroconversão	Sorologia com IgM positivo em soro	HSV negativo em LCR após 3-7 dias de sintomas e Sorologias intratecais negativas após 7-10 dias de sintomas Critérios presentes para outras causas
	Vírus varicela zoster (VZV)	VZV DNA em LCR ou Anticorpos específicos em LCR ou Autópsia demonstrando panencefalite com inclusões com VZV DNA	Evidência sorológica de soroconversão em 2 semanas	Evidência sorológica sugestiva (IgM positivo)	VZV negativo em LCR após 3-7 dias de sintomas e Sorologias intratecais negativas após 7-10 dias de sintomas Critérios presentes para outras causas
Autoimunes	Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)	Um primeiro evento clínico multifocal no sistema nervoso central de causa desmielinizante inflamatória presumida; Encefalopatia que não pode ser explicada pela febre			

Agente		Diagnóstico confirmado	Diagnóstico provável	Diagnóstico possível	Diagnóstico excluído
		<p>IRM cerebral anormal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso difuso, mal demarcado, lesões grandes (> 1-2 cm) envolvendo predominantemente a substância branca cerebral • Lesões T1-hipointensas na substância branca em casos raros • Anormalidades da substância cinzenta profunda (por exemplo, tálamo ou gânglios da base) podem estar presentes <p>Não há novos achados clínicos ou de ressonância magnética após 3 meses do início dos sintomas</p>			
	Anti-NMDAr	Anticorpos positivos para NMDAr em LCR	Início rápido (menos de 3 meses) e Pelo menos um dos seguintes resultados de um estudo de laboratório: EEG anormal; LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais e Exclusão razoável de outros distúrbios		
	Anti-GABA	Anticorpos positivos para GABA em LCR			
	Encefalite auto-imune anticorpo negativa		Progressão rápida (menos de 3 meses) de defeitos de memória de		

Agente	Diagnóstico confirmado	Diagnóstico provável	Diagnóstico possível	Diagnóstico excluído
		trabalho, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos e Exclusão de síndromes bem definidas de encefalite autoimune e Ausência de autoanticorpos bem caracterizados no soro e no LCR e Anormalidades na ressonância magnética sugestivas de encefalite autoimune ou Pleocitose no LCR, bandas oligoclonais específicas do LCR ou índice de IgG no LCR elevado, ou ambos ou Biópsia cerebral mostrando infiltrados inflamatórios e excluindo outros distúrbios		

FONTE: Adaptado de Granerod et al. (2010) e Graus et al. (2016)

5.6 METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Para armazenamento e realização da análise estatística, utilizaram-se os programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows, versão 22.0, e Microsoft Excel 2016. As análises estatísticas descritivas serão feitas através do cálculo de medidas-resumo, levando em consideração a natureza das variáveis envolvidas. A análise inferencial foi realizada por meio de Testes estatísticos pertinentes ao estudo (exemplo: Qui Quadrado, Teste Exato de Fisher, Teste T de Student), com significância de $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada apenas nas variáveis onde os grupos apresentaram valores superiores a 5 casos.

6 RESULTADOS

Dos 115.916 pacientes hospitalizados no período de 2013 a 2017, houveram 3.314 registros de infecção de sistema nervoso central. Destes, 1.414 eram casos repetidos. Assim, foram identificados 1.900 pacientes com suspeita de doença infecciosa de sistema nervoso central. Apresentaram diagnóstico de meningite 1.210 pacientes. Foram excluídos 13 pacientes por dados insuficientes em prontuário e 317 pacientes que, apesar da suspeita, apresentaram exclusão do diagnóstico de encefalite durante internação. Foram incluídos 360 pacientes no estudo, com diagnóstico de encefalite (Figura 1).

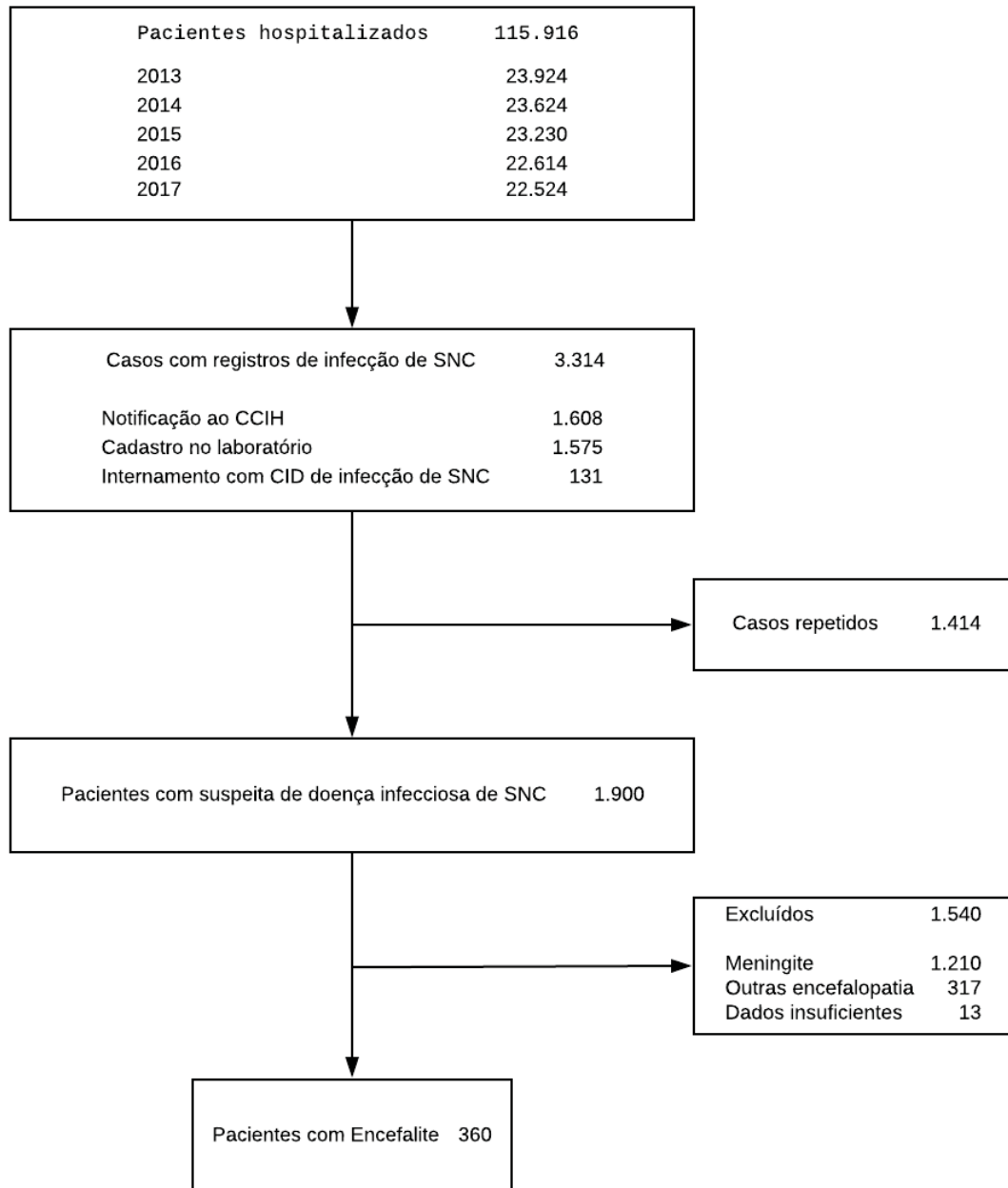


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE PACIENTES INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS NA PESQUISA

LEGENDA: SNC: Sistema Nervoso Central

FONTE: O autor (2019)

6.1 ANÁLISE GLOBAL

6.1.1 Característica demográfica da população do estudo

A idade média da população foi de 3 anos, com mediana de 2 anos e intervalo interquartil (IIQ) de 0-4. Houve uma maior frequência do sexo masculino na população, com proporção entre sexo masculino/feminino de 1,5:1. Apresentaram idade inferior a 6 meses 63 pacientes (17,5%). Não houve diferença estatística quando comparado idade e sexo ($p=0.082$) (Gráfico 1).

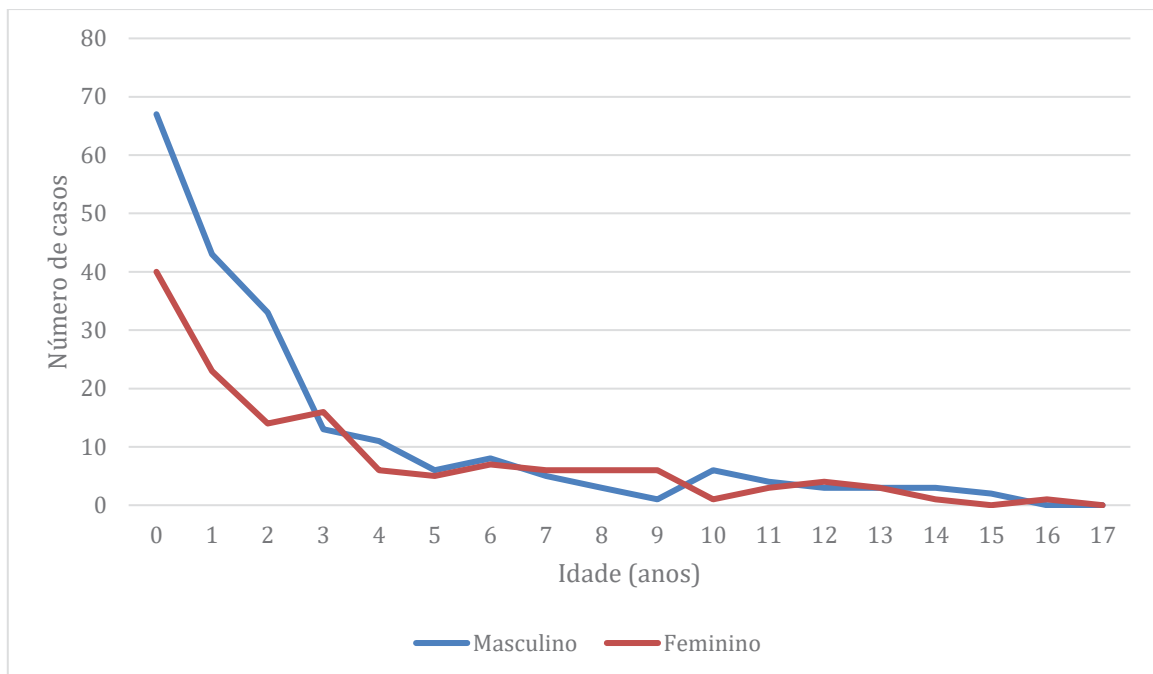


GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO POR IDADE E SEXO DOS PACIENTES COM ENCEFALITES, ATENDIDOS NO HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRÍNCIPE NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

FONTE: O autor (2019)

A maioria dos pacientes deste estudo (91,4%) era proveniente da mesorregião Metropolitana de Curitiba (Figura 2).

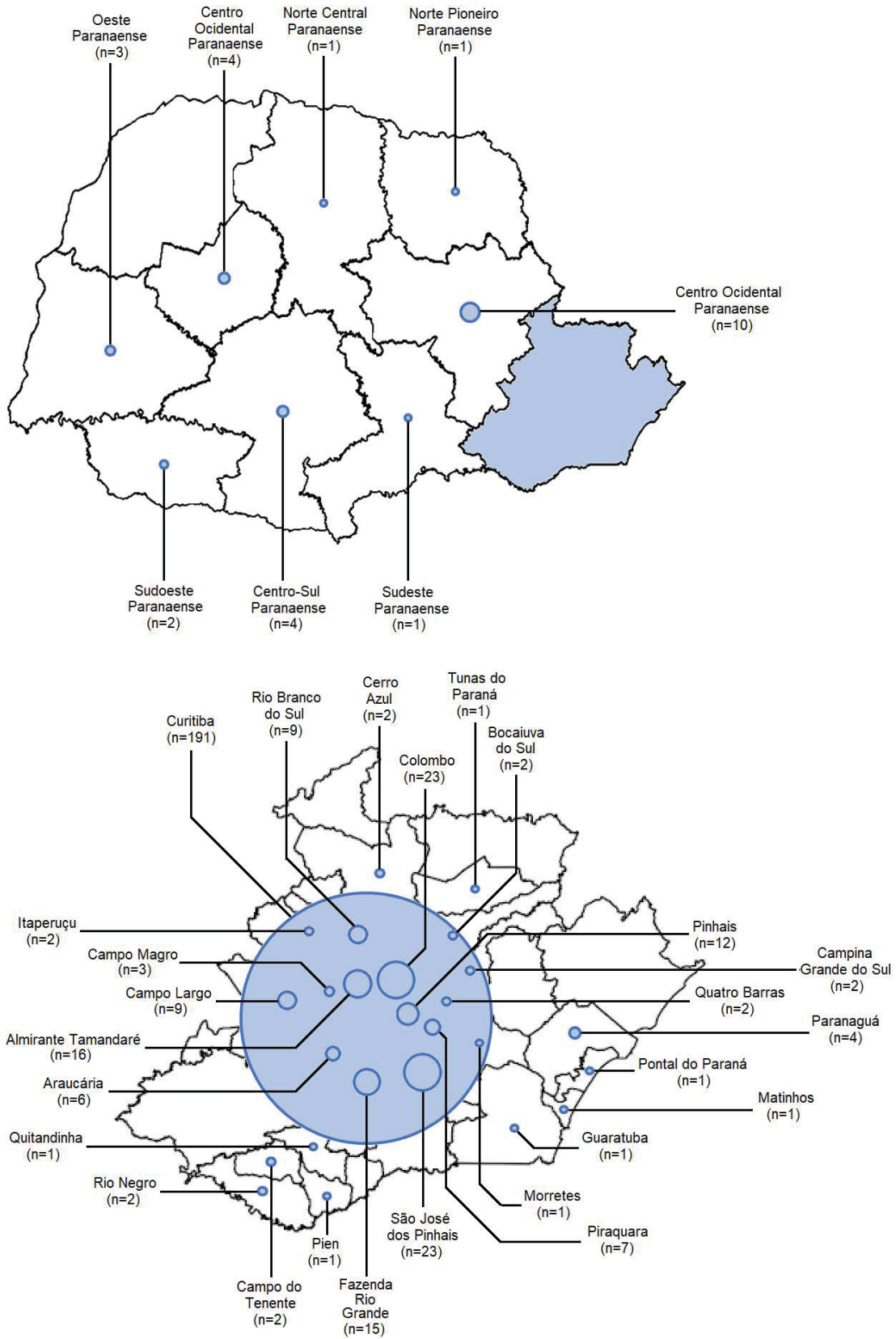


FIGURA 2 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITES EM DIFERENTES MESORREGIÕES DO PARANÁ, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2015 A DEZEMBRO DE 2017

FONTE: O autor (2019)

6.1.2 Distribuição anual e mensal

Durante o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, a incidência de casos de encefalite apresentou relativa constância, sem diferença entre os anos ($p=0,525$), com o menor número de casos no ano de 2016 (53) e o maior número de casos em 2017 (109) (Gráfico 2).

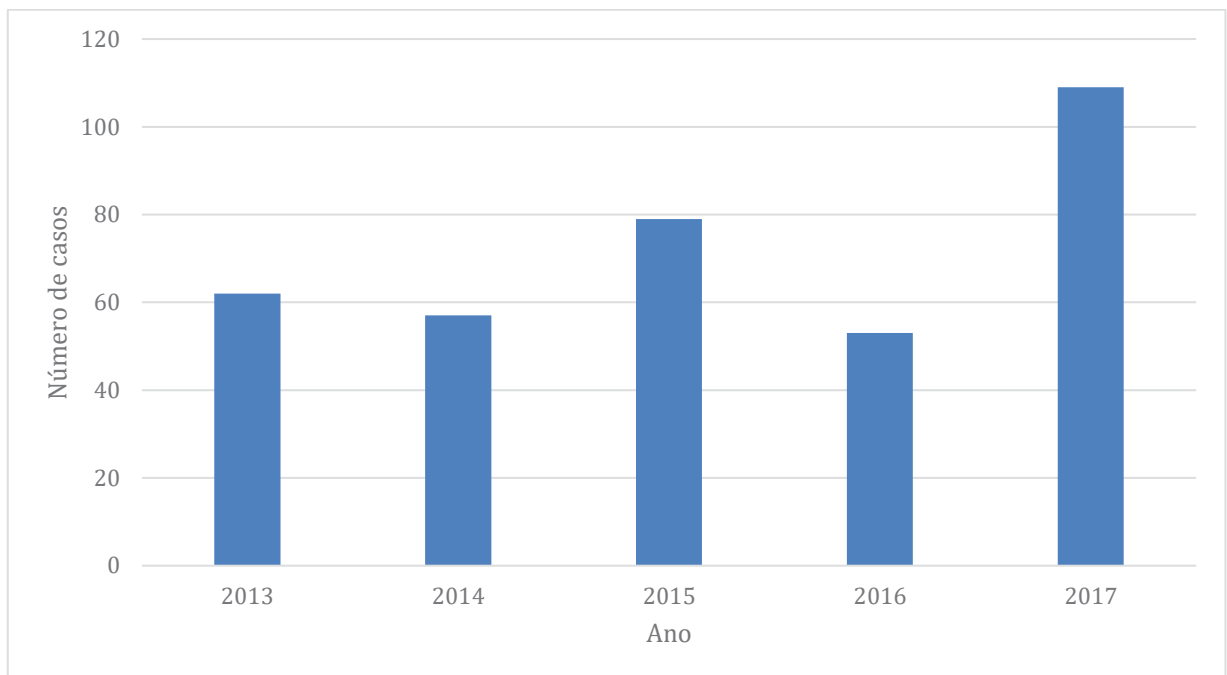


GRÁFICO 2- NÚMERO DE CASOS DE ENCEFALITE POR ANO, NO PERÍODO DE 2013 A 2017

Com relação à distribuição mensal dos casos, não se observou uma sazonalidade nos casos de encefalite. Em agosto de 2017 houve um aumento da incidência considerando-se mês e ano, com 16 casos identificados, valor maior do que média do número observado nos meses de agosto no período de 2013 a 2016 (Gráfico 3).

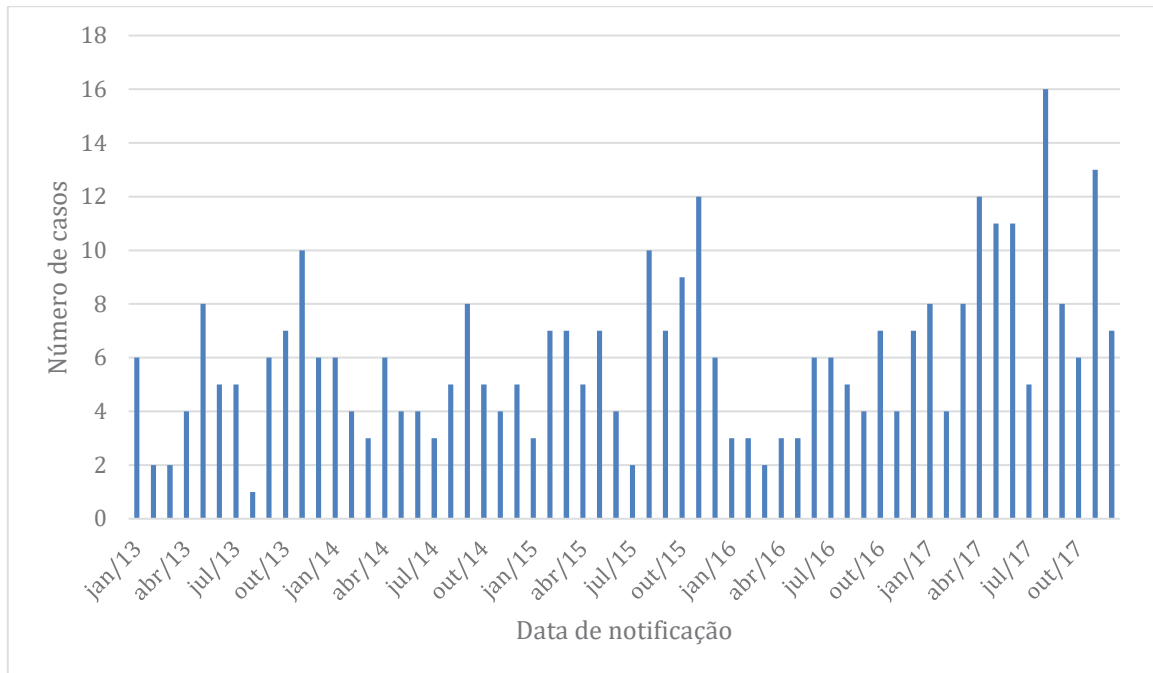


GRÁFICO 3 - NÚMERO DE CASOS DE ENCEFALITE POR MÊS E ANO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

FONTE: O autor (2019)

6.1.3 Frequência conforme etiologia

A etiologia foi identificada em 60,5% (218/360) dos casos de encefalite. As causas virais foram os principais agentes identificados (35,6%, n=128/360), seguido das causas bacterianas (16,9%, n=61/360), autoimunes (8,1%, n=29/360) e outras (0,8%, n=3/360). Dos pacientes com encefalite autoimune, 3 também tiveram diagnóstico infeccioso associado a quadro.

A incidência anual por etiologia das encefalites apresentou-se com relativa estabilidade durante o período estudado, com frequência de casos não identificados variando de 30 a 50%. Das etiologias das encefalites, entre os casos com diagnóstico etiológico, a incidência anual de quadros virais variou entre 43 e 69%. Houve redução da frequência anual de encefalites bacterianas no ano de 2017, com aumento da frequência dos quadros virais (Gráfico 4).

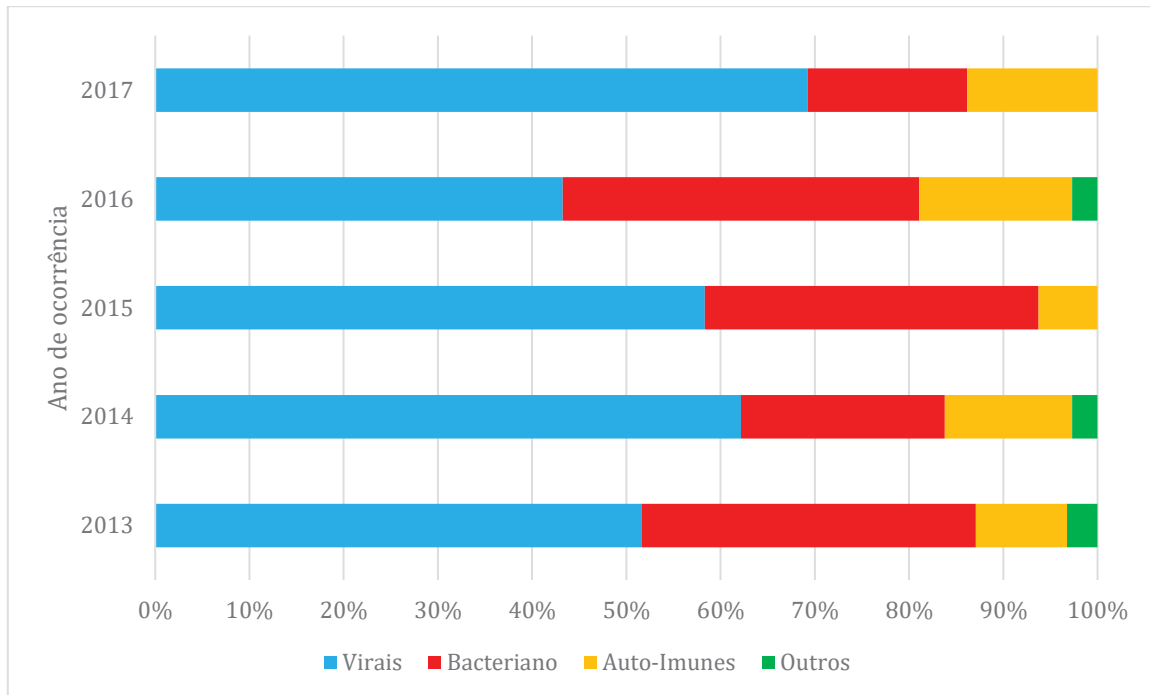


GRÁFICO 4 - FREQUÊNCIA DE ENCEFALITE CONFORME GRUPOS ETIOLÓGICOS, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

6.1.4 Clínica conforme etiologia

Quando avaliado o sintoma entre as causas identificadas de encefalite, conforme etiologia, houve diferença estatística entre os grupos quando avaliado febre, exantema, alterações neurológicas focais e distúrbios de movimento (Tabela 1). Quando avaliada as diferenças entre encefalites virais e bacterianas, apenas sintomas neurológicos localizatórios diferiram entre estes dois grupos. Quando avaliada as encefalites de causa autoimune comparando com etiologias virais e bacterianas, houve maior incidência de alterações neurológicas ($p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente) porém com menor frequência de febre ($p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente).

TABELA 1 - SINTOMATOLOGIA NAS ENCEFALITES CONFORME ETIOLOGIA (AUTOIMUNE, VIRAL OU BACTERIANO)

Sintomas / Encefalite	Auto-imune No (%)	Viral No (%)	Bacteriano No (%)	p
Febre	15 (57.7)	103 (80.5)	56 (91.8)	0.001
Vômitos	8 (32.0)	68 (53.5)	37 (60.7)	0.053
Cefaleia	8 (32.0)	42 (33.1)	12 (19.7)	0.157
Sinais meníngeos	3 (12.0)	19 (15.0)	12 (20.0)	0.574
Dor abdominal	2 (7.7)	4 (3.1)	3 (4.9)	*
Rinorreia	0	8 (6.3)	4 (6.6)	*
Diarreia	0	9 (7.0)	4 (6.6)	*
Convulsão	14 (53.8)	45 (35.2)	19 (31.1)	0.120
Exantema	5 (19.2)	6 (4.7)	1 (1.6)	*
Alteração neurológica focal	22 (84.6)	63 (49.2)	14 (23.0)	<0.001
Distúrbio de movimento	7 (28.0)	3 (2.4)	1 (1.6)	*

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: No: Número;

*: análise estatística não realizada devido tamanho de amostra de 1 ou mais grupos

Os pacientes com encefalites autoimunes apresentaram pior desfecho quando comparado com encefalites infecciosas ($p < 0,001$), sendo que 12 (46,2%) pacientes apresentaram sequelas.

6.2 ETIOLOGIA VIRAL

Foram identificados 128 pacientes com encefalite de etiologia viral. Os agentes mais associados a infecções virais do SNC foram os EV (Tabela 2).

TABELA 2 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITES POR ETIOLOGIA VIRAL E GRAU DE CERTEZA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

Agente etiológico / Grau de certeza de diagnóstico	Certeza No (%)	Provável No (%)	Possível No (%)	Total No (%)
EV	48 (100)	0	0	48 (38.7)
CMV	6 (31.6)	0	13 (68.4)	19 (15.3)
EBV	3 (17.6)	0	14 (82.4)	17 (13.7)
VZV	1 (6.6)	0	15 (93.4)	16 (7.5)
HSV	4 (25.0)	2 (12.5)	10 (62.5)	16 (7.5)
Rubéola	0	0	1 (100)	1 (0.5)
Caxumba	0	0	1 (100)	1 (0.5)
Parvovírus B19	0	1 (100)	0	1 (0.5)
Dengue	0	0	1 (100)	1 (0.5)
Chikungunya	0	0	1 (100)	1 (0.8)
Vírus NE	0	0	3 (100)	3 (2.4)

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: CMV: Citomegalovírus; EBV: Epstein-Barr vírus; EV: Enterovírus; HSV: Herpes vírus simples; VZV: Varicela Zoster vírus; NE: Não especificado; No: Número

A mediana de idade dos pacientes com quadro viral foi 2 anos (IIQ:1-4). Dos pacientes com quadros virais, 56,7% (n=72/127) eram do sexo masculino e 43,3% (n=55/127) do sexo feminino. Houve maior incidência nas crianças com idade inferior a 2 anos, com posterior queda progressiva da frequência conforme idade (Gráfico 5)

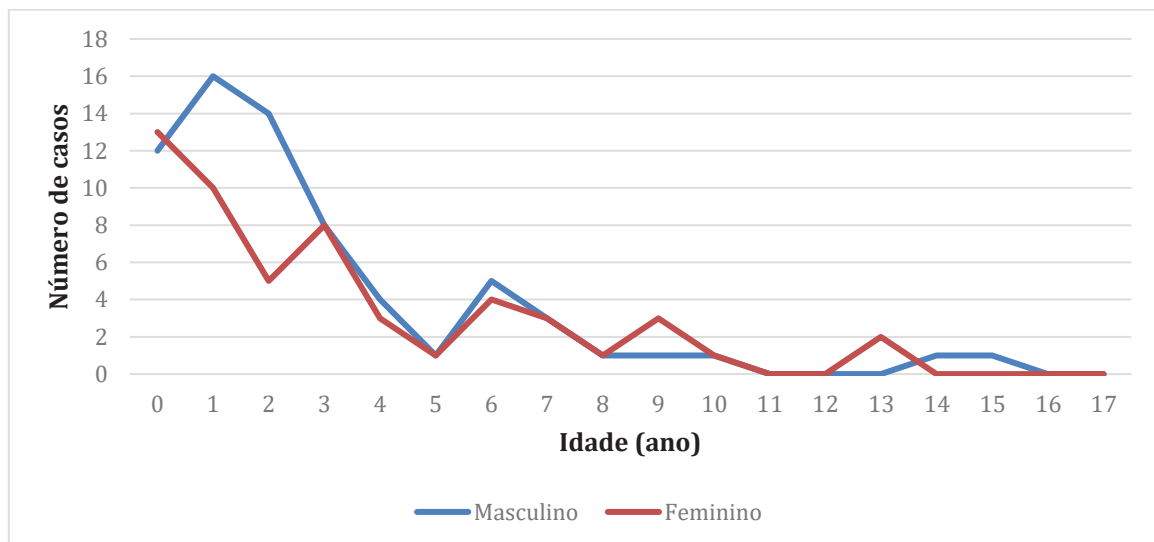


GRÁFICO 5 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE VIRAL, POR IDADE E SEXO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

Quando avaliados os menores de 6 meses, 19 pacientes apresentaram encefalite viral. O EV foi identificado em 10 desses pacientes, seguido do CMV (n=5), HSV (n=2), Chikungunya (n=1) e VSR (n=1).

A encefalite por EV ocorreu em 48 pacientes, sendo todas confirmadas. A mediana de idade destes pacientes foi de 2 anos (IIQ:0-3). A relação entre sexo e idade é mais evidente até os 3 anos, se aproximando a incidência após esta idade (Gráfico 6).

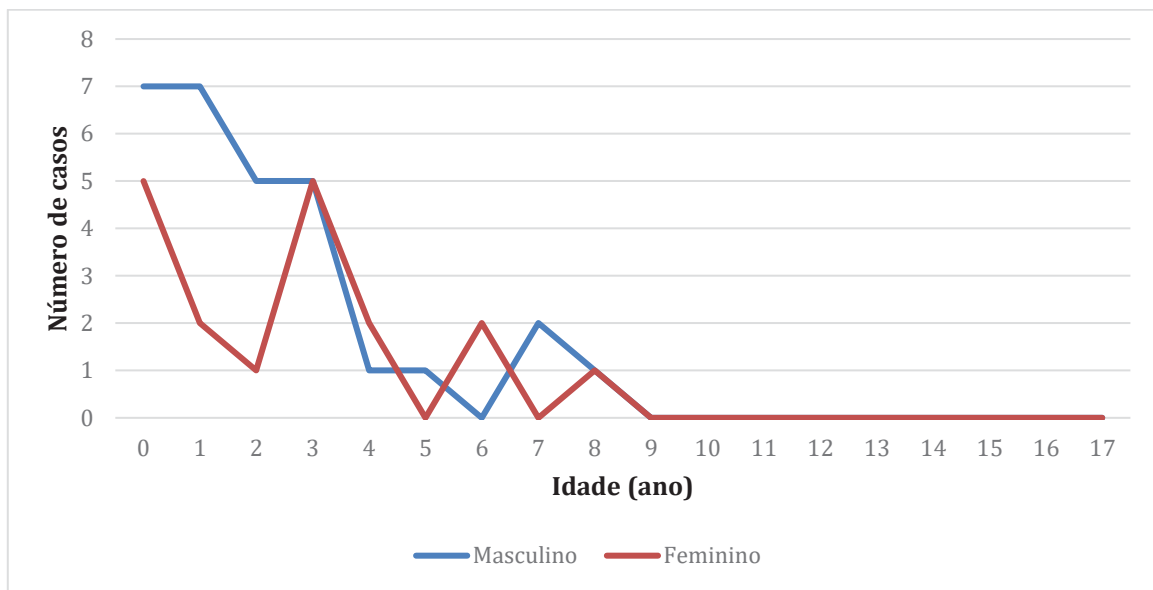


GRÁFICO 6 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE POR ENTEROVÍRUS, CONFORME SEXO E IDADE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

FONTE: O autor (2019)

Quando avaliada a distribuição dos outros agentes virais por faixa etária, observou-se uma maior frequência de CMV em lactentes, com queda progressiva após. As infecções por EBV e HSV apresentavam maior frequência em crianças menores de 2 anos. Já as encefalites por VZV apresentaram maior incidência após 1 ano (Gráfico 7).

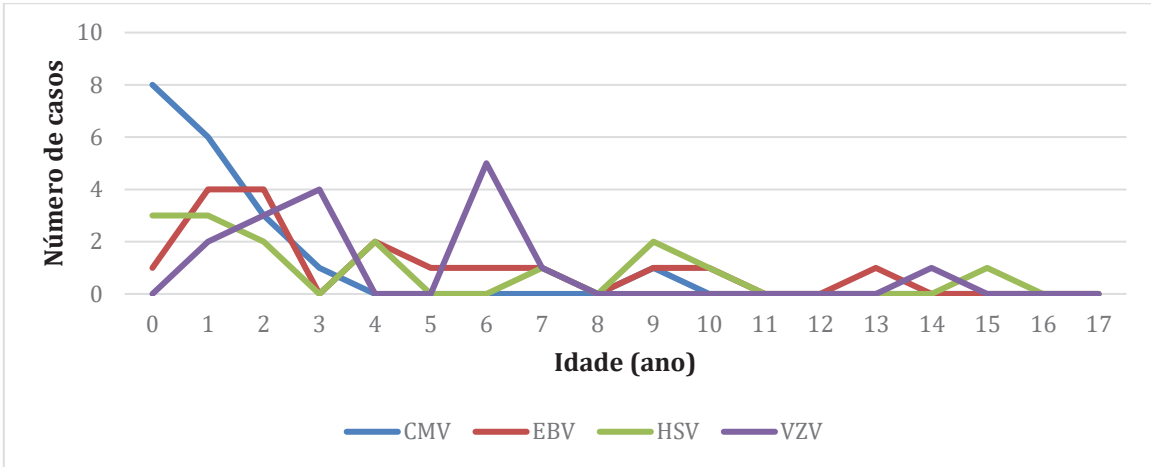


GRÁFICO 7 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE POR CMV, EBV, HSV E ZVZ, CONFORME IDADE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

CMV: Citomegalovírus; EBV: Epstein-Barr vírus; HSV: Herpes vírus simples; ZVZ: Varicela Zoster vírus

FONTE: O autor (2019)

Observou-se uma maior frequência dos quadros de encefalite viral no período de 2017, com 45 casos identificados. Quando avaliada a incidência anual das encefalites conforme etiologia virais, observa-se uma predominância das infecções por EV e maior influência das infecções por herpesvírus (Gráfico 8).

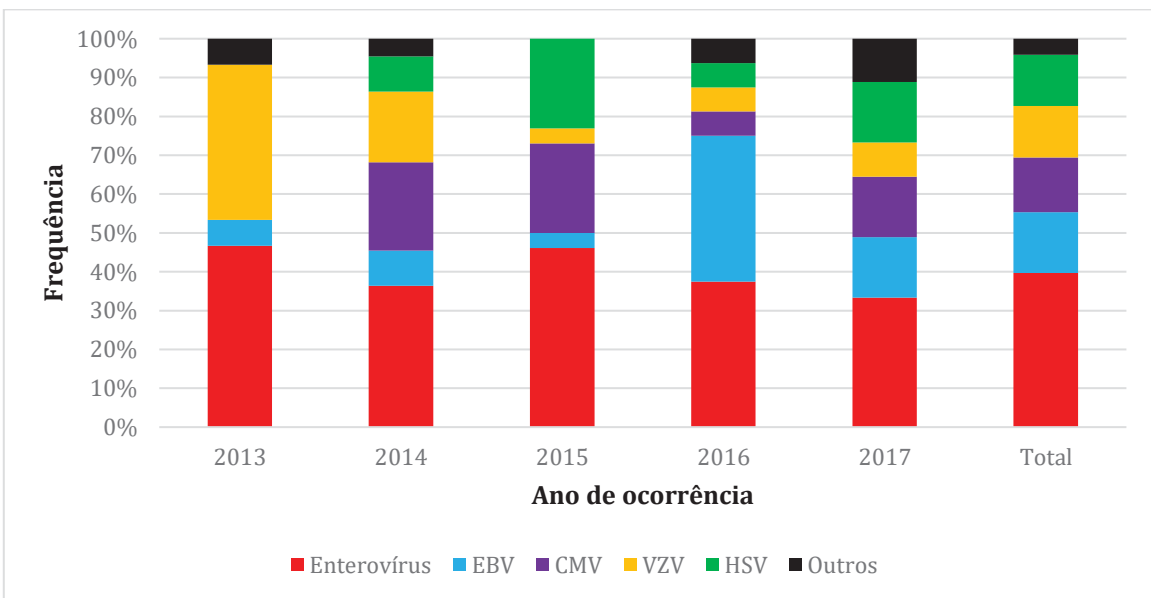


GRÁFICO 8 - FREQUÊNCIA ANUAL DE ENCEFALITE, CONFORME ETIOLOGIA VIRAL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

CMV: Citomegalovírus; EBV: Epstein-Barr vírus; HSV: Herpes vírus simples; ZVZ: Varicela Zoster vírus

FONTE: O autor (2019)

Avaliando a incidência mensal dos quadros de origem viral no período estudado, observou-se um pequeno aumento no número de casos no período de agosto, porém, sem relevância estatística ($p=0.908$) (Gráfico 9).

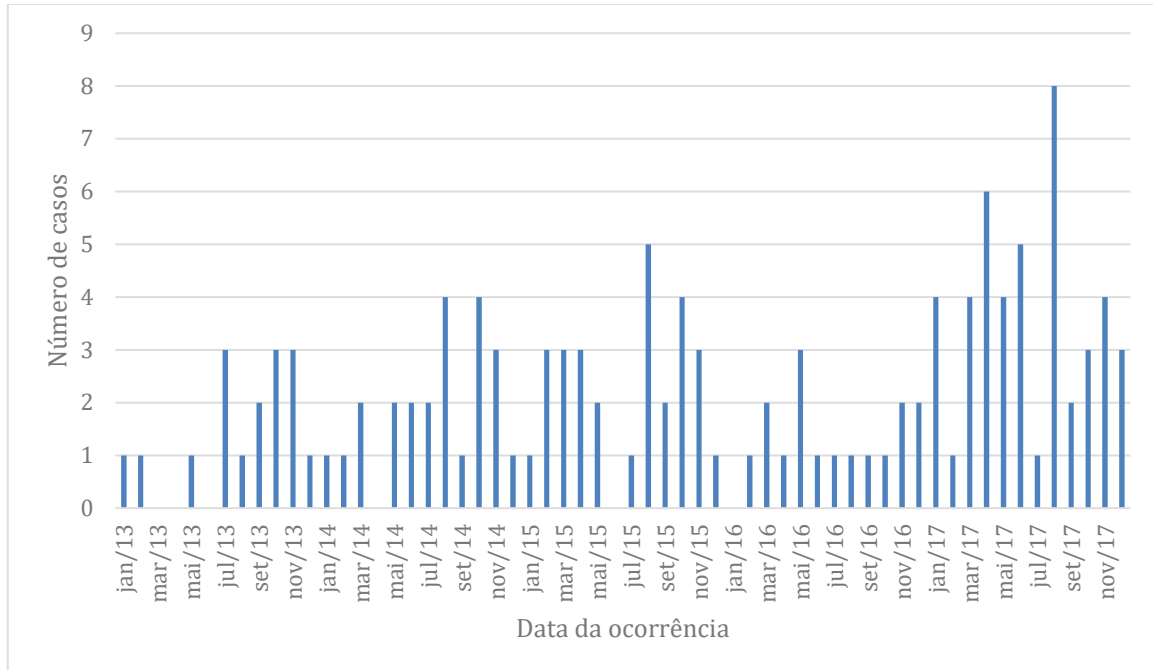


GRÁFICO 9 - INCIDÊNCIA MENSAL, DOS CASOS DE ENCEFALITE POR QUADRO VIRAL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

Os sintomas mais prevalentes nas encefalites virais foram a febre, cefaleia, crise convulsiva, alterações neurológicas focais e vômitos (Tabela 2). Quando avaliado os sintomas, conforme agente etiológico, a infecção por EV permaneceu como a mais associada com febre. Houve uma diferença estatística quando avaliada alteração neurológica e crise convulsiva. No teste *Post Hoc*, houve diferença tanto para crise convulsiva quanto para sintomas neurológicos entre EV e CMV (respectivamente, $p<0.001$ e $p<0.001$), HSV (respectivamente, $p<0.001$ e $p=0.031$) e EBV (respectivamente, $p=0.048$ e $p<0.001$). Houve diferença entre alteração neurológica focal nos pacientes quando comparado com encefalite por EV e VZV ($p<0.001$), CMV e HSV ($p=0.043$), EBV e HSV ($p=0.010$). Diferença também foi identificada nos pacientes que apresentaram crise convulsiva secundária a VZV quando comparada com CMV ($p=0.041$) e com HSV ($p=0.032$). Os demais sintomas não apresentaram diferença estatística entre os agentes (Tabela 3).

TABELA 3 - SINTOMATOLOGIA NOS CASOS DE ENCEFALITE, CONFORME ETIOLOGIA VIRAL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

Etiologia viral / sintomas	EV No (%)	EBV No (%)	CMV No (%)	VZV No (%)	HSV No (%)	Outros No (%)	Total No (%)	p
Febre	47 (97.9)	9 (52.9)	14 (73.7)	11 (68.8)	12 (75.0)	7 (87.5)	100 (80.6)	0.001
Vômitos	33 (68.8)	8 (47.1)	6 (33.3)	7 (43.8)	10 (62.5)	4 (50.0)	68 (55.3)	0.118
Cefaleia	21 (43.8)	7 (41.2)	3 (16.7)	3 (18.8)	6 (37.5)	2 (25.0)	42 (34.1)	*
Sinais meníngicos	8 (16.7)	2 (11.8)	3 (16.7)	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (12.5)	18 (14.6)	*
Dor abdominal	2 (4.2)	1 (5.9)	0	1 (6.3)	0	0	4 (3.2)	*
Rinorreia	4 (8.3)	1 (5.9)	2 (10.5)	0	1 (6.3)	0	8 (6.5)	*
Diarreia	5 (10.4)	0	1 (5.3)	0	3 (18.8)	0	9 (7.3)	*
Convulsão	8 (16.7)	7 (41.2)	12 (63.2)	4 (25.0)	11 (68.8)	2 (25.0)	60.3 (35.5)	<0.001
Exantema	2 (4.2)	1 (5.9)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	0	6 (4.8)	*
Alteração neurológica focal	7 (14.6)	15 (88.2)	15 (78.9)	11 (68.8)	7 (43.8)	8 (100.0)	63 (50.8)	<0.001
Distúrbio de movimento	1 (0.2)	0	0	1 (4.8)	0	1 (7.7)	3 (2.4)	*

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: CMV: Citomegalovírus; EBV: Epstein-Barr vírus; EV: Enterovírus; HSV: Herpes vírus simplex; No: Número; VZV: Varicela Zoster vírus;

*: análise estatística não realizada devido tamanho de amostra de 1 ou mais grupos

Avaliando as alterações do LCR dos pacientes com encefalite viral, observou-se um pleocitose em 89,1% (n=114/128) dos pacientes com encefalite viral, sendo esses com predomínio de linfócitos.

Analisando-se as alterações do LCR conforme etiologia, identificou-se que houve diferença entre os grupos quando avaliada a pleocitose no LCR. Porém, no

teste *Post Hoc*, confirmou-se apenas uma diferença estatística entre a contagem de leucócitos encontrada no EV comparada com EBV ($p=0.041$), HSV ($p=0.041$) e VZV ($p=0.019$) (Tabela 4).

TABELA 4 - PARÂMETROS DA ANÁLISE DO LCR CONFORME ETIOLOGIA VIRAL, NOS PACIENTES COM ENCEFALITE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

Alteração no LCR / Agente Etiológico	EV MED (IIQ)	EBV MED (IIQ)	CMV MED (IIQ)	VZV MED (IIQ)	HSV MED (IIQ)	Total MED (IIQ)	P
Pleocitose (cel/mL)	125 (45-300)	73 (21-242)	60 (16-161)	30 (6-80)	60 (10-106)	60 (16-161)	0.005
Linfócitos (%)	50 (26-60)	80 (60-92)	55 (35-78)	50 (17-50)	82 (48-94)	55 (35-79)	0.076
Neutrófilos (%)	31 (10-54)	5 (1-28)	10 (3-40)	23 (4-23)	1 (0-6)	10 (3-40)	0.068
Monócitos (%)	16 (8-36)	15 (10-30)	16 (11-34)	14 (11-14)	18 (4-41)	16 (11-34)	0.477
Proteína (mg/dL)	29 (18-65)	38 (23-93)	31 (19-64)	21 (14-32)	34 (19-47)	31 (19-64)	0.207
Cloreto (mEq/L)	120 (117-122)	120 (116-124)	120 (118-122)	121 (120-123)	120 (117-125)	120 (118-122)	0.462
Glicorraquia (mg/dL)	53 (48-63)	58 (51-62)	54 (47-63)	58 (50-66)	53 (43-63)	54 (47-63)	0.469

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: CMV: Citomegalovírus; EBV: Epstein-Barr vírus; EV: Enterovírus; HSV: Herpes vírus simplex; IIQ: Intervalointer quartil; LCR: Líquido céfalo-raquidiano; MED: mediana; VZV: Varicela Zoster vírus

Os pacientes com encefalites virais apresentaram mediana de tempo de internação de 16 dias de internação (IIIQ:7-22). A recuperação completa foi observada em 81,1% ($n=103/127$) dos pacientes com encefalite, sequelas foram observadas 16,5% ($n=21/127$) e óbito em 2,4% ($n=3/127$) dos casos.

6.3 ETIOLOGIA BACTERIANA

Foram identificados 61 pacientes com encefalite bacteriana, sendo a *N. meningitidis* o agente mais prevalente, seguido do *S. pneumoniae* (Tabela 5).

TABELA 5 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITES POR ETIOLOGIA BACTERIANA E GRAU DE CERTEZA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

Agente etiológico / Grau de certeza de diagnóstico	Certeza No (%)	Provável No (%)	Possível No (%)	Total No (%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	6 (43)	8 (57)	0	14 (23)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 (82)	0	2 (18)	11 (18)
<i>Haemophilus influenza</i>	4 (100)	0	0	4 (7)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3 (100) *	0	0	3 (5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (67) **	0	1 (33) ***	3 (5)
<i>Treponema pallidum</i>	0	2 (100)	0	2 (3)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1 (100)	0	0	1 (2)
Outros	3 (75)		1 (25)	4 (7)
Bactéria não isolada	0	0	19 (100)	19 (31)
Total	28 (46)	10 (16)	23 (38)	61 (100)

* 2 diagnósticos confirmados por PCR em LCR e 1 por cultura em LCR

** 2 diagnósticos confirmados por PCR

*** Culturas positivas em outros sítios associados à infecção de sistema nervoso central e clínica compatível

FONTE: O autor (2019)

A mediana de idade dos pacientes com encefalite bacteriana foi 0 anos (IIQ:0-3), com maior frequência no período de lactente, reduzindo drasticamente após o segundo ano de vida (Gráfico 10). Dos pacientes avaliados, 31% (n=19/61) tinham idade inferior a 6 meses, grupo este o qual em 7 pacientes não foi possível identificar agente causal, isolou-se *N. meningitidis* em 3 casos, *S. pneumoniae* e *T. pallidum* em 2 casos cada. Outros Cocos gram positivos foram identificados em 2 casos. Bacilos gram negativos foram isolados em 1 amostra.

Houve um predomínio das infecções bacterianas no sexo masculino, principalmente em menores de 2 anos (Gráfico 10).

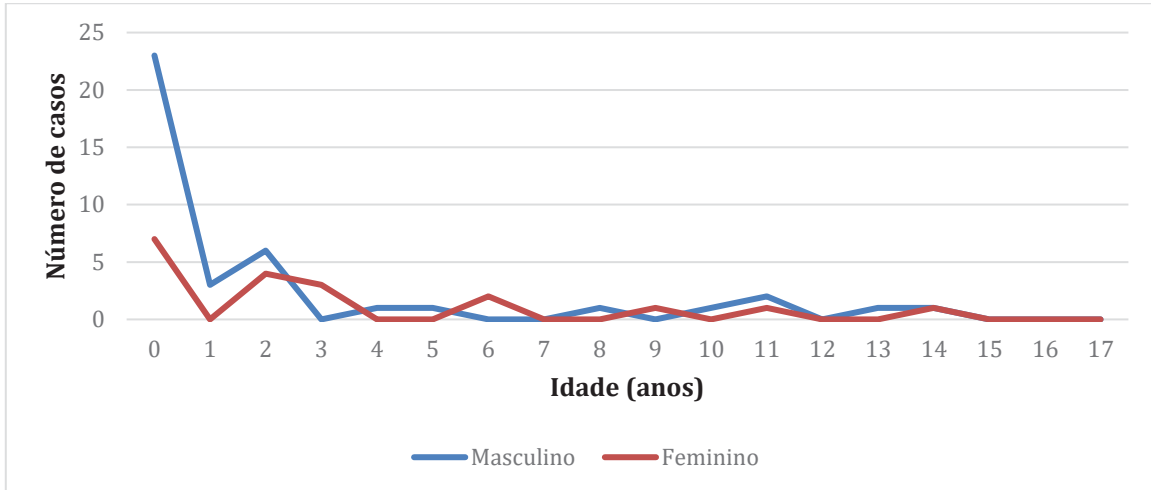


GRÁFICO 10 - INCIDÊNCIA DE ENCEFALITE BACTERIANA, POR SEXO E IDADE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

A frequência anual das encefalites bacterianas apresentou relativa estabilidade no período estudado. Houve um aumento da incidência das encefalites por *S. pneumoniae* durante o período estudado, associada à redução dos casos de *H. influenza* e *N. meningitidis* (Gráfico 11).

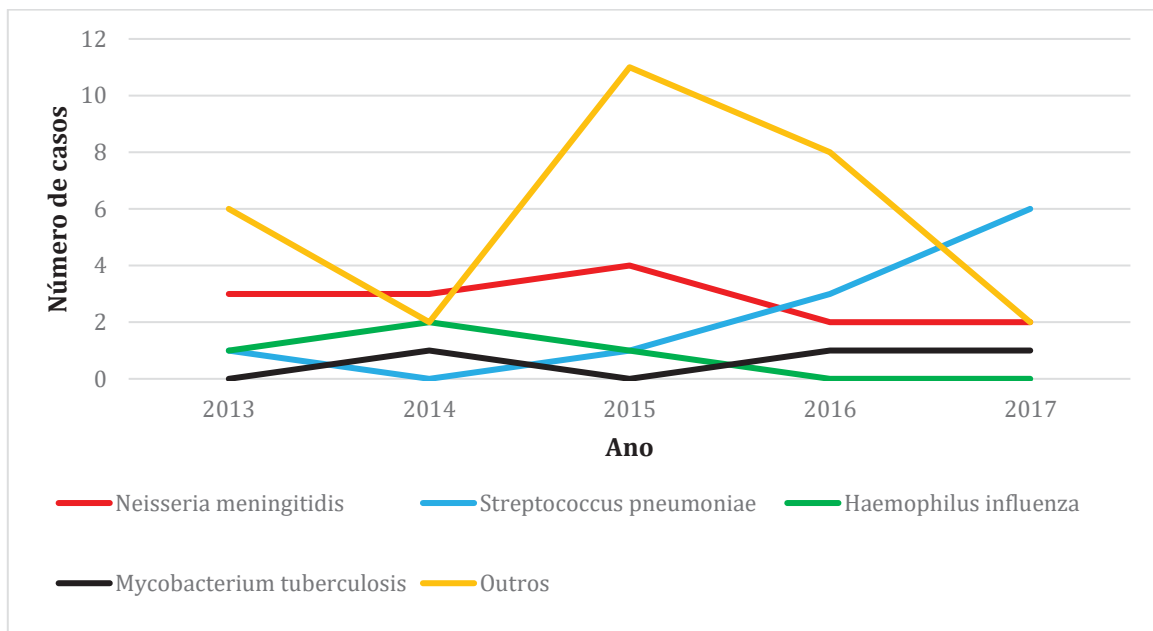


GRÁFICO 11 - INCIDÊNCIA ANUAL DE ENCEFALITE BACTERIANA CONFORME ETIOLOGIA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

Quando avaliada a incidência mensal dos quadros de encefalite bacteriana, houve relativa estabilidade. Não se observou nenhuma tendência quando avaliada as diferentes etiologias (Gráfico 12).

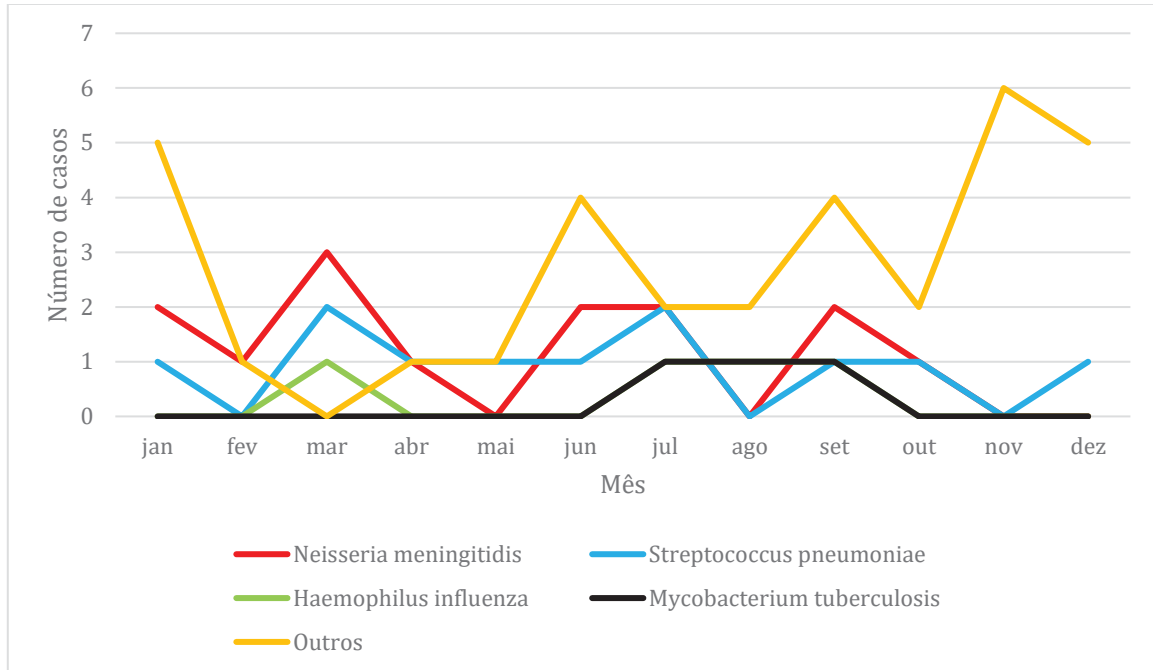


GRÁFICO 12 - INCIDÊNCIA MENSAL DE ENCEFALITE BACTERIANA, CONFORME AGENTE ETIOLÓGICO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

O sintoma mais referido foi a febre. A cefaleia e os sinais meníngeos foram observados em menos de 25% dos dos casos. Alterações neurológicas focais foram mais frequentes nos pacientes com *M. tuberculosis*. Já as crises convulsivas foram mais comuns nos pacientes com *S. pneumoniae* e *M. tuberculosis* (

Tabela 6).

TABELA 6 - SINAIS E SINTOMAS CONFORME AGENTE ETIOLÓGICO, NAS ENCEFALITES BACTERIANAS

Sintoma / Agente bacteriano	<i>N.</i> <i>meningitidis</i> No (%)	<i>S.</i> <i>pneumoniae</i> No (%)	<i>H.</i> <i>influenza</i> No (%)	<i>M.</i> <i>tuberculosis</i> No (%)	Total No (%)	P
Febre	14 (100)	10 (90.9)	4 (100)	3 (100)	56 (91.8)	*
Vômitos	11 (78.6)	6 (54.5)	3 (75.0)	2 (66.7)	37 (60.7)	*
Crise convulsiva	0	9 (81.8)	0	2 (66.7)	19 (31.1)	*
Alteração neurológica focal	1 (7.1)	4 (36.4)	0	3 (100)	14 (23.0)	*
Cefaleia	1 (7;1)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	12 (19.7)	*
Sinais meníngeos	0	0	2 (50.0)	2 (66.7)	12 (19.7)	*
Petéquias	8 (57.1)	0	0	0	8 (13.1)	*

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: No: Número;

* análise estatística não realizada devido tamanho de amostra de 1 ou mais grupos

Avaliando-se o desfecho dos pacientes com encefalite bacteriana, 37 (60.7%) pacientes evoluíram com recuperação completa, 14 (23.0%) com sequelas e 10 (16.4%) evoluíram a óbito. Os pacientes com infecções por *S. pneumoniae* apresentaram mais sequelas e maior letalidade (Tabela 7).

TABELA 7 – MÉDIA DE DIAS DE INTERNAÇÃO E DESFECHO CONFORME AGENTES ETIOLÓGICOS, NAS ENCEFALITES BACTERIANAS.

Desfecho / Etiologia bacteriana	N. <i>meningitidis</i>	S. <i>pneumoniae</i>	H. <i>influenza</i>	M. <i>tuberculosis</i>	Total	P
Dias de internação	10 (7-16)	49 (2-72)	21 (17-33)	110 (35-110)	20 (10-43)	0,124
MED (IIQ)						
Recuperação completa	10 (71.4)	0	4 (100)	1 (33.3)	37 (60.7)	*
No (%)						
Sequelas	1 (7.1)	6 (54.5)	0	1 (33.3)	14 (23.0)	
No (%)						
Óbito	3 (21.4)	5 (45.5)	0	1 (33.3)	10 (16.4)	
No (%)						

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: IIQ: Intervalo interquartil; MED: mediana; No: Número

* análise estatística não realizada devido tamanho de amostra de 1 ou mais grupos

6.4 ETIOLOGIA AUTO-IMUNE

Foram identificados 29 pacientes com encefalites autoimune, sendo que em 3 pacientes apresentaram quadros de autoimunidade com gatilho infeccioso identificado. A ADEM foi a forma mais prevalente, correspondendo a 58% (15/25) das causas autoimunes (Gráfico 13).

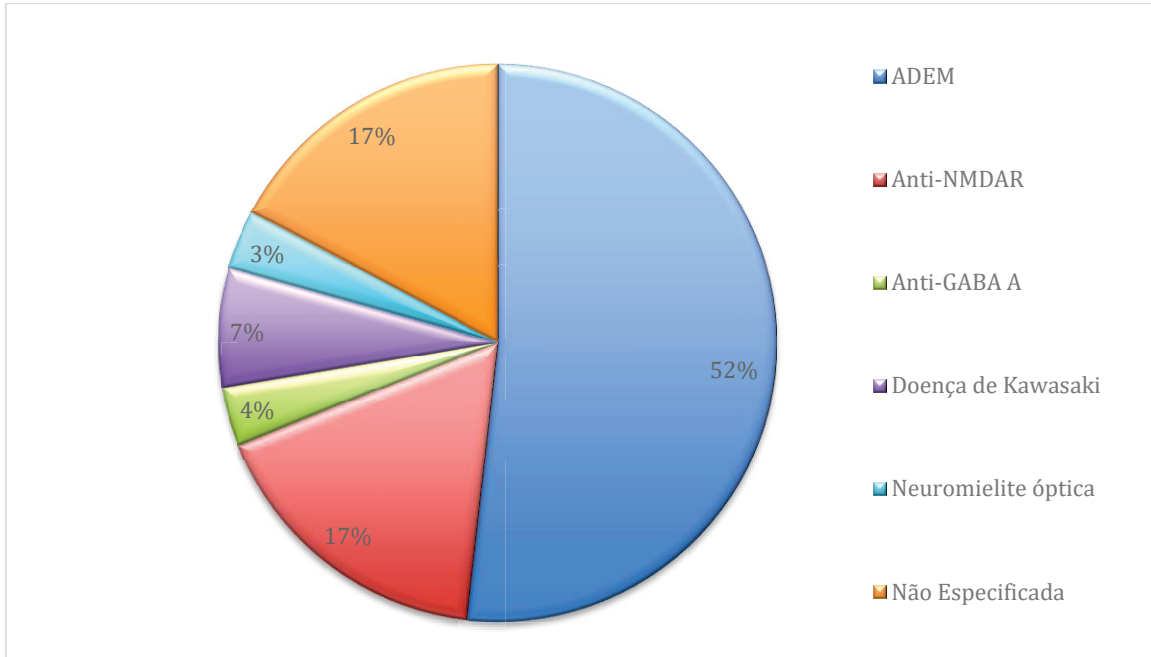


GRÁFICO 13 - FREQUÊNCIA DE MENINGOENCEFALITE AUTOIMUNES CONFORME ETIOLOGIA
 FONTE: O autor (2019)

A mediana de idade dos pacientes com quadro auto-imune foi de 5 anos (IIQ:1-11,5). Apesar da maior média de idade neste grupo de pacientes, com maior predomínio em menores de 1 ano, aos 3 anos e aos 12 anos (Gráfico 14). Dois dos pacientes estudados apresentavam idade inferior a 6 meses.

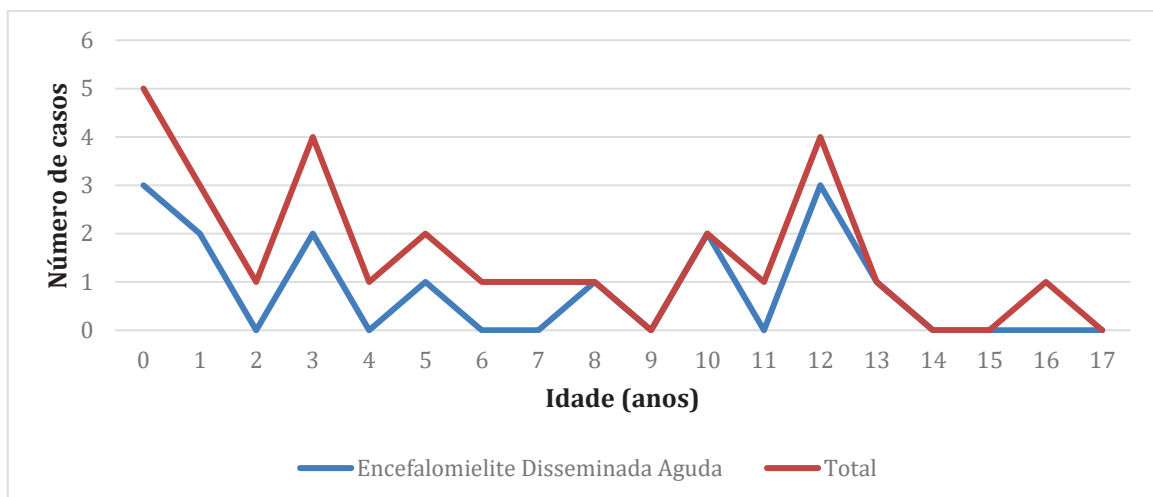


GRÁFICO 14 - FREQUÊNCIA DE ENCEFALITES/MENINGITES AUTOIMUNES E ADEM, CONFORME FAIXA ETÁRIA.

FONTE: O autor (2019)

Houve predomínio do sexo masculino neste grupo, com 18 pacientes do sexo masculino (62,1%) e 11 do sexo feminino (37,9%).

Observou-se um aumento progressivo da incidência dos quadros autoimunes entre os anos de 2013 e 2017 (Gráfico 15).

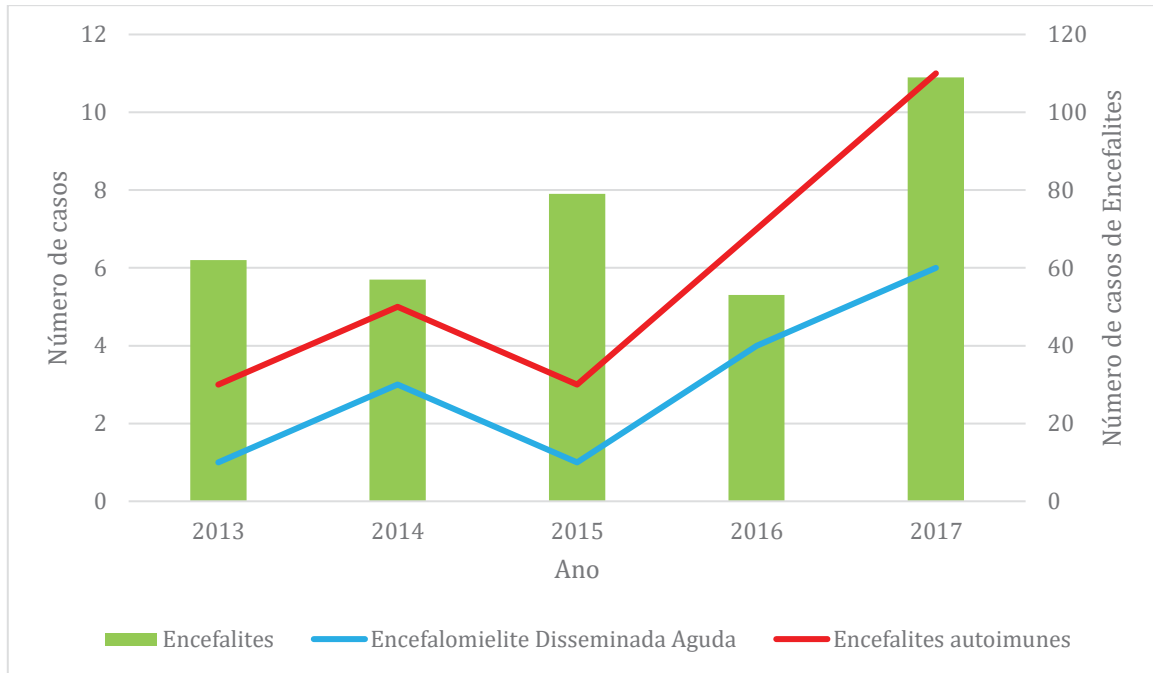


GRÁFICO 15 - INCIDÊNCIA ANUAL DE ENCEFALITES AUTOIMUNES E ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA ADEM, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

Uma maior incidência de encefalites autoimunes foi identificada entre novembro e janeiro, porém, o mesmo não foi observado nos casos de ADEM, que se apresentou com frequência relativamente estável ao longo do ano (Gráfico 16).

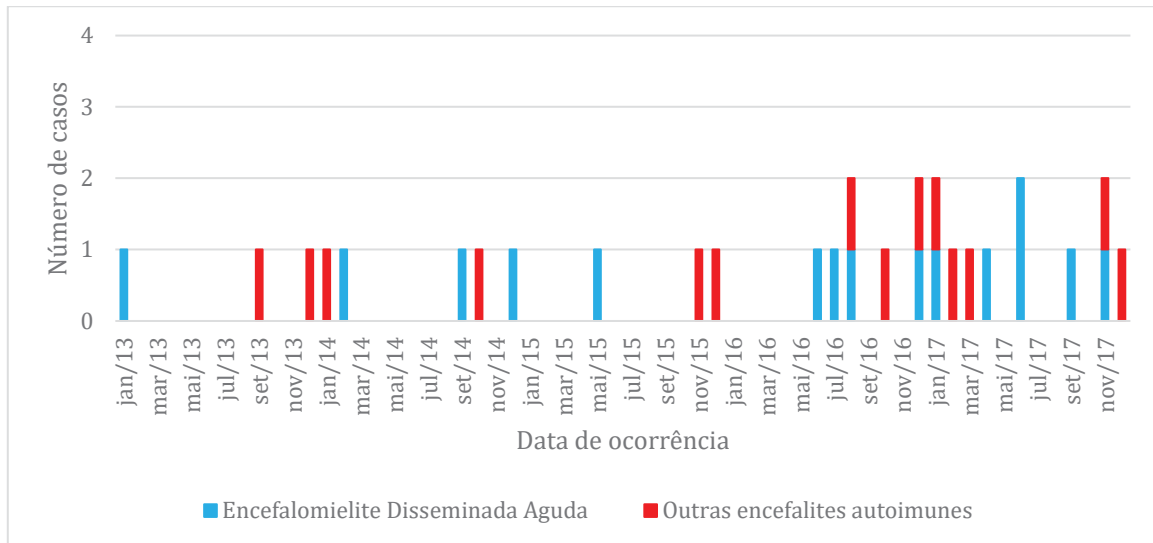


GRÁFICO 16 – NÚMEROS DE CASOS POR MÊS DE ENCEFALITES AUTOIMUNES E ADEM, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017.

FONTE: O autor (2019)

Os sintomas neurológicos foram os mais prevalentes dos quadros autoimunes, incluindo alterações neurológicas focais e alterações de consciência. Os distúrbios de movimento e as crises convulsivas foram mais encontradas nas encefalites autoimunes anticorpos positivos (Tabela 8).

TABELA 8 - SINAIS E SINTOMAS NAS ENCEFALITES AUTOIMUNES, ENCEFALOMIELEITE DISSEMINADA AGUDA (ADEM) E OUTRAS FORMAS DE ENCEFALITES AUTOIMUNES.

Sintomas / Encefalite autoimune	ADEM No (%)	Encefalites Autoimunes anticorpo positivo No (%)	Outros No (%)	p
Alteração neurológica focal	13 (86.7)	6 (100.0)	5 (62.5)	0.156
Febre	10 (66.7)	2 (33.3)	5 (62.5)	*
Convulsão	7 (46.7)	6 (100.0)	3 (37.5)	*
Vômito	7 (43.8)	0	3 (42.9)	*
Cefaleia	5 (33.3)	2 (33.3)	5 (28.6)	*
Sinais meníngeos	2 (12.5)	1 (16.7)	0	*
Distúrbios de movimento	0	5 (83.3)	2 (28.6)	*

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: ADEM: Encefalomielite Disseminada Aguda; No: Número

*: análise estatística não realizada devido tamanho de amostra de 1 ou mais grupos

Do estudo do LCR, houve uma menor proteinorraquia nas encefalites autoimunes anticorpos positivos quando comparada com as outras causas autoimunes ($p=0.031$), confirmada no teste de Post-Hoc. Não houve diferença significativa entre os outros parâmetros estudados no LCR (Tabela 9).

TABELA 9 - PARÂMETROS DA ANÁLISE DO LCR NAS ENCEFALITES AUTOIMUNES ANTICORPO POSITIVA, ADEM E OUTRAS FORMAS DE ENCEFALITE AUTO-IMUNE, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2013 A DEZEMBRO DE 2017

Encefalites autoimunes / Alterações no LCR	ADEM MED (IIQ)	Encefalites Autoimunes anticorpo positiva MED (IIQ)	Outros MED (IIQ)	p
Pleocitose (cel/mm ³)	33 (3-184)	19 (6-25)	25 (0-52)	0.274
Proteína (mg/dL)	78 (30-127)	19 (16-26)	52 (30-83)	0.031
Cloreto (mEq/L)	123 (119-125)	124 (121-139)	118 (118-123)	0.106
Glicorraquia (mg/dL)	54 (45-62)	63 (55-68)	58 (48-72)	0.534

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: ADEM: Encefalomielite Disseminada Aguda; IIQ: Intervalo interquartil; MED: Mediana; LCR: Líquido Céfaloraquidiano

Dos pacientes com ADEM, em 3 deles foi possível identificar um gatilho infeccioso, sendo um caso desencadeado por infecção por *Toxocara canis*, um caso por CMV e um caso por HSV.

Todos os pacientes com ADEM e encefalite autoimunes anticorpo positiva foram tratados com corticoide intravenoso em altas doses por 5 dias.

A mediana do tempo de internação encontrado nos pacientes com ADEM (MED:15; IIQ:13-34) foi semelhante aos que apresentaram outras causas (MED:18; IIQ:13-25).. O tempo total de internamento foi maior nas encefalites autoimunes anticorpo positiva, com mediana de 27 dias (IIQ:6-125). Diferença estatística não foi identificada ($p=0.842$).

Nenhum paciente evoluiu a óbito durante internação. Quando avaliada o desfecho conforme etiologia, as diferentes etiologias de pacientes com quadros auto imunológicos apresentaram frequência semelhante de sequelas à alta hospitalar ($p=0.479$).

6.5 OUTRAS ETIOLOGIAS

Foram identificados 3 pacientes com encefalite por outros agentes, sendo um paciente por *Toxocara canis*, um paciente com *Toxoplasma gondii* e um paciente com encefalite eosinofílica.

6.6 CAUSAS NÃO IDENTIFICADAS

Das 360 encefalites identificadas, em 39.4% (142/360) não se identificou o agente causal relacionado. Houve uma redução do número de causas não identificadas entre os anos de 2013 e 2017 (Gráfico 17).

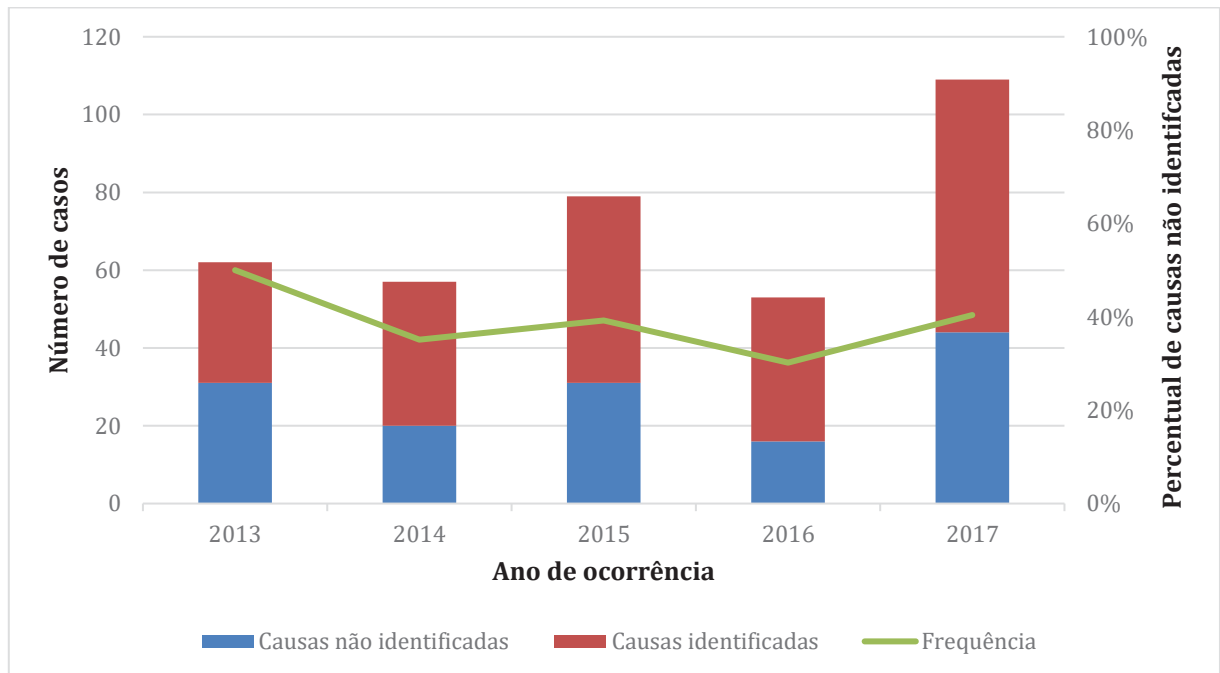


GRÁFICO 17 - RELAÇÃO ENTRE CAUSAS IDENTIFICADAS E CAUSAS NÃO IDENTIFICADAS DE ENCEFALITE, CONFORME MÊS E ANO DE NOTIFICAÇÃO

FONTE: O autor (2019)

Os pacientes sem causa identificada apresentaram mediana de tempo de internação de 11 dias (IIQ:4-16). A maioria apresentou recuperação completa (93.0%; n=132/142). Apresentavam alguma sequela neurológica à alta hospitalar 7.0% (n=10/142) dos pacientes.

7 DISCUSSÃO

A maioria dos 360 pacientes incluídos no estudo era proveniente de Curitiba e região metropolitana de Curitiba, representando assim os resultados um panorama destas regiões.

Houve uma maior frequência de encefalite no sexo masculino, assim como observado em outros estudos, com relação de homem:mulher estimada de 1:1.15 a 1.97 (Al et al., 2017; PARPIA et al., 2016). Postula-se que a maior frequência de infecção no sexo masculino deva-se a fatores intrínsecos, predispondo este grupo de pacientes à algumas doenças infecciosas (DAVISON et al., 2003; MELIGY et al., 2018; WALTER et al., 2018).

A maior incidência foi identificada em crianças mais novas, com redução de frequência com o avançar de idade. O predomínio de encefalite em crianças menores de 1 ano foi observado realizado nos Estados Unidos no período de 1998 a 2010 (VORA et al., 2014) e no Canadá em 2002 a 2013 (PARPIA et al., 2016). Fatores imunológicos particulares desta população predispõe a mesma a casos mais severos de infecções, manifestando-se muitas vezes como encefalite (KOLLMANN et al., 2017).

Observou-se uma estabilidade na incidência de encefalite ao longo do ano, independentemente das causas, sexo e idade. Quando excluído os casos de agosto de 2017 – mês com um número anômalo de casos dentro do período estudado - observa-se um discreto aumento de incidência no mês de novembro, correspondendo ao verão. Achado semelhante foi identificado no Canada (PARPIA et al., 2016). Uma maior circulação de alguns agentes virais, especialmente os EV, é esperada nesse período do ano, podendo justificar a alta frequência de encefalites virais (VIDAL et al., 2011).

A encefalite viral permanece como o principal agente, conforme identificado em diferentes publicações. Em um estudo australiano, porém, a incidência de quadros autoimunes superou a dos agentes infecciosos (BRITTON et al., 2016). Apesar de uma relativa estabilidade da incidência de encefalites, independentemente do agente etiológico, ao longo dos anos, postula-se que é esperado um aumento da relevância das causas autoimunes devido tanto a uma maior facilidade para o diagnóstico dessas entidades, quanto ao maior controle de quadros infecciosos (Al et al., 2017; BRITTON et al., 2016; MESSACAR et al., 2017; ROUX et al., 2018).

A etiologia não pôde ser esclarecida em 39% dos nossos casos de encefalite. Existe uma grande variabilidade dos casos sem diagnóstico etiológico identificado, variando entre 30 a 88% em crianças, geralmente com resultados aproximados de 50% dos casos (CIZMAN; JAZBEC, 1993; GALANAKIS et al., 2009; KOLSKI et al., 1995; KOSKINIEMI; KORPPI; MUSTONEN, 1997; MAILLES; STAHL, 2009; MESSACAR et al., 2017; TYLER, 2018). A frequência de causas desconhecidas é relativamente estável em diferentes estudos, podendo ser justificado por diversos motivos, como soroconversão tardia ou ausência de soroconversão, PCR negativo quando realizado em fase precoce de doença ou encefalite causada por agentes epidêmicos emergentes e causas não infecciosas. Técnicas modernas, como o sequenciamento de nova geração através de metagenômica de LCR obtida de pacientes com encefalite, possibilitaram um aumento de casos virais com diagnóstico do agente etiológico confirmado (WILSON et al., 2019).

Uma maior frequência de sintomas neurológicos focais foi identificada nas encefalites virais quando comparadas às de etiologia bacteriana, majoritariamente pelos sintomas cerebelares. As meningoencefalites bacterianas usualmente cursam com quadros de maior gravidade, com encefalopatia importante associada, reduzindo a possibilidade de identificação de alterações neurológicas nestes pacientes. Não foi observada diferença entre os demais sintomas apresentados entre pacientes com encefalite infecciosa - viral ou bacteriana. Assim como identificado em outro estudo, é quase indistinguível a diferenciação entre encefalite viral e bacteriana através da clínica (VAN TAN et al., 2010).

Os sintomas neurológicos focais e a presença de distúrbios de movimento são sintomas cardinais em muitos tipos de encefalites auto-imune, como a encefalite anti-NMDAr, porém incomuns em encefalites infecciosas (GABLE et al., 2009). Assim como identificado por outros autores ou outras series , a febre foi menos associada a quadros autoimunes quando comparada com etiologias infecciosas (ARMANGUE; LEYPOLDT; DALMAU, 2014; BIEN et al., 2016; GABLE et al., 2012; GRANEROD et al., 2010b).

7.1 ENCEFALITES VIRAIS

O agente mais prevalente associado a encefalite viral neste estudo foi a infecção por EV, achado consistente com estudo realizado na China e Grécia (Al et

al., 2017; GALANAKIS et al., 2009). Observa-se que os agentes virais relacionados a encefalites em diferentes localidades se associam direta e proporcionalmente com o perfil epidemiológico de agentes circulantes naquele meio. Deste modo, a alta circulação do EV em nosso meio justifica a maior frequência deste agente em nossa série (VIDAL et al., 2011)

O VZV foi identificado como um importante agente relacionado a encefalite. Kaminski et al. (2017) sugere que há maior frequência de primo-infecção em idade pediátrica, justificando a relevância deste agente.

A infecção por vírus respiratórios e influenza é descrito em alguns estudos com incidência semelhante ao identificado com os herpesvírus. Porém, sua descrição em literatura geralmente é realizada através de sorologia sérica ou investigação viral em outros sítios, tornando o diagnóstico sugestivo. Desta forma, a relação destes vírus como agentes causadores de infecções de SNC é discutível (KOSKINIEMI et al., 2001).

O padrão etiológico das encefalites virais é extremamente variável quando comparadas diferentes regiões. A maior incidência de EV e seguido de HSV, CMV e VZV identificada, se aproxima do padrão identificado em alguns países europeus e do oriente médio (GALANAKIS et al., 2009; GRANEROD et al., 2010b; MELIGY et al., 2018; MILSHTEIN et al., 2016; VIAL et al., 2007). Contrasta-se com o padrão etiológico identificado em países nórdicos, no qual uma alta frequência de vírus respiratórios é descrita (FOWLER et al., 2008; KOSKINIEMI; KORPPI; MUSTONEN, 1997) e de países asiáticos, onde há um importante envolvimento de arbovírus como agente etiológico de encefalites (Al et al., 2017; VAN TAN et al., 2010). Uma maior frequência de EBV foi identificada neste estudo quando comparado com series europeias e do oriente médio, porém, semelhante ao identificado em crianças e adultos da américa do norte (GLASER et al., 2006; KOLSKI et al., 1995).

Observamos uma redução da incidência de encefalites virais com o avançar de idade, corroborando assim como relatado por os dois pesquisadores (BRITTON et al., 2016; KOSKINIEMI et al., 2001). Koskineimi e col. Identificaram uma redução progressiva nos casos de encefalites até a idade aproximada de 10 anos, quando há uma estabilização da incidência por idade (KOSKINIEMI; KORPPI; MUSTONEN, 1997). Davison e colaboradores identificaram que quase metade dos pacientes pediátricos com encefalite apresentavam idade inferior a 5 anos, com maior frequência nos menores de 1 ano (DAVISON et al., 2003).

Assim como observado neste trabalho, o predomínio das encefalites virais ocorre no sexo masculino, predominantemente antes dos 7-9 anos (BRITTON et al., 2016; DAVISON et al., 2003; ISHIKAWA et al., 1993; KOSKINIEMI; KORPPI; MUSTONEN, 1997; MELIGY et al., 2018; MILSHTEIN et al., 2016). Após esta idade, não se identifica uma tendência de risco de encefalite conforme sexo (DAVISON et al., 2003). A maior incidência de encefalite no sexo masculino pode ser justificado por condição intrínsecas ao sexo masculino (MELIGY et al., 2018; WALTER et al., 2018).

Semelhante ao identificado neste estudo, no qual o VZV apresentou maior incidência em maiores de 1 ano, diferindo de demais agentes virais que apresentaram maior frequência em lactentes, Britton et al (2016) identificaram uma maior incidência de infecção por VZV na idade de 1 a 9 anos, sendo que os outros agentes virais apresentaram maior frequência em faixa etária inferior a 1 ano.

Al et al. (2017) identificaram que as infecções por EV apresentam maior incidência em período de verão. Em um coorte realizado na Finlândia, observou-se uma maior incidência das infecções por EV no período do inverno (KOSKINIEMI; KORPPI; MUSTONEN, 1997). A sazonalidade de EV é descrita em países de clima temperado e áreas subtropicais com perenidade, em outras condições, os EV geralmente não apresentam um claro padrão de sazonalidade, assim como visto neste estudo, com discreto predomínio no verão (Al et al., 2017; RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016; VAN TAN et al., 2010).

Quando avaliado os sintomas associados aos quadros de encefalite viral, a febre também foi o sintoma mais observado em outros estudos (GALANAKIS et al., 2009; KOLSKI et al., 1995; MELIGY et al., 2018; MILSHTEIN et al., 2016). A frequência dos demais sintomas apresentam grande variabilidade em literatura, esses achados podem estar associados aos critérios utilizados em diferentes estudos para definição de encefalite (GALANAKIS et al., 2009; MILSHTEIN et al., 2016).

A incidência identificada de sintomas neurológicos focais e epilepsia é semelhante à identificada em diferentes regiões geográficas (FOWLER et al., 2008; MAILLES; STAHL, 2009; MILSHTEIN et al., 2016; VAN TAN et al., 2010). Em contrapartida, Kolski et al (1995) avaliaram crianças com encefalite no período de 1994 a 1995 e identificaram uma alta frequência de crises convulsivas (78%), alterações neurológicas focais (56%), superior à de crises convulsivas à alterações neurológicas focais identificadas neste estudo. Este achado está relacionado

provavelmente pela maior frequência de infecções por EV no presente estudo, que usualmente se apresenta com sintomas mais brandos.

As alterações neurológicas focais apresentaram uma maior frequência nas encefalites por VZV, justificável pela latência viral deste vírus nos nervos periféricos, podendo cursar facilmente com neurites de nervos cranianos (KAMINSKI et al., 2017). Assim como identificado em estudo prévio, crises convulsivas foram incomuns nas encefalites por VZV em contraste com as infecções por HSV (GRANEROD et al., 2010b).

Apesar da presença de exantema poder ajudar na definição etiológica, é um achado de baixa especificidade (TYLER, 2018). Assim como identificado neste estudo, não se observa diferença substancial na sintomatologia envolvida nas encefalites por HSV de encefalites por outros agentes (MELIGY et al., 2018; TYLER, 2018).

A frequência de pleocitose ao diagnóstico foi superior à identificada em outros estudos (59% dos casos) (KOLSKI et al., 1995). A pleocitose do LCR apresentou variação de 0 a 1798 cel/mL, resultado consideravelmente superior ao identificado por Meligy et al., no qual a pleocitose apresentou variação de 0 a 300 cel/mL (MELIGY et al., 2018). Uma vez que a pleocitose é relacionada com positividade de PCR e maior taxa diagnóstica, a exclusão de casos sem diagnóstico desta análise explica este achado. Tanto os estudos de Kolski et al. (1995) quanto Meligy et al. (2018) não excluíram casos sem agente etiológico identificado (KOLSKI et al., 1995; MELIGY et al., 2018; WILSON et al., 2019).

Não foi identificada mudança de desfecho nos pacientes com HSV e VZV tratados com Aciclovir, apesar da descrição de melhora clínica no grupo que utilizou a medicação. Apesar da recomendação do uso de ganciclovir no tratamento de encefalite por CMV, diferenças em desfecho e resposta clínica não foram identificadas no grupo tratado (BAGHBAN; MALINIS, 2018; KAEWPOOWAT et al., 2016; KAWADA, 2018).

O tempo médio de internação no presente estudo foi superior ao identificado em um estudo conduzido na Inglaterra foi de 10.9 dias (VORA et al., 2014), e o realizado em Israel (MILSHTEIN et al., 2016). Devido ao tratamento com Aciclovir por período mínimo de 14 dias em casos não seja excluída infecção por HSV adotado no hospital de estudo, um maior tempo de internação é esperado.

A letalidade nas encefalites virais é descrita entre 0 e 2.5%, achado similar ao identificado em presente estudo (AI et al., 2017; BRITTON et al., 2016; FOWLER et al., 2008; KOLSKI et al., 1995). Apesar da baixa letalidade associada ao HSV, uma importante morbidade foi identificada neste grupo de pacientes, com uma alta frequência de sequelas neurológicas à alta. O diagnóstico e tratamento precoce podem prevenir mortalidade, mas pode não prevenir sequelas neurológicas (AI et al., 2017).

Em um estudo realizado no Egito, a incidência de sequelas à alta hospitalar foi de 57% (MELIGY et al., 2018). Em um estudo Israelense, em contrapartida, a presença de sequelas foi identificada em 25% dos pacientes à alta hospitalar (MILSHTEIN et al., 2016). A morbidade é fortemente influenciada pelo agente etiológico associado a encefalite, justificando a baixa frequência de sequelas neurológicas nos pacientes deste estudo, onde o EV foi o principal agente identificado (MILSHTEIN et al., 2016).

7.2 ENCEFALITE BACTERIANA

Apesar da encefalite bacteriana ser uma condição clínica descrita em diferentes séries, sua diferenciação com quadros meningite bacteriana é complexa. A encefalopatia associada à infecção bacteriana pode ocorrer tanto secundária à sepse quando por envolvimento de parênquima cerebral. Assim, a distinção entre encefalite e meningite bacteriana se torna acadêmica (GRANEROD et al., 2010b; MAILLES; STAHL, 2009). Assim, existem poucos estudos epidemiológicos sobre esta condição clínica, sendo descrita em poucas coortes (STAHL et al., 2011). Assim como identificado no presente estudo, Mailles *et al.* 2009 identificou em um estudo transversal realizado na França uma incidência de 30% de agentes bacterianos implicados nos casos de encefalites com diagnóstico etiológico identificado.

Os agentes etiológicos usualmente descritos nas encefalites bacterianas são *M. tuberculosis*, *L. monocytogenes*, *M. pneumoniae* e estreptococos (GLASER et al., 2006; GRANEROD et al., 2010b; MAILLES; STAHL, 2009; STAHL et al., 2011). De forma similar a em um estudo realizado na Inglaterra (GRANEROD et al., 2010b), o principal agente bacteriano identificado foi o *S. pneumoniae*. Um maior impacto das encefalites por *N. meningitidis* foi identificado neste estudo, achado este provavelmente relacionado a questões como cobertura vacinal e a introdução

relativamente recente, em setembro de 2010, da vacina meningocócica C conjugada no Programa Nacional de Imunização (BRASIL, 2010)

Apesar da introdução em 1999 da vacina contra Hib e da importante redução deste agente descrita em estudos históricos (SCHOSSLER et al., 2010), o mesmo foi o terceiro principal agente de encefalites bacterianas identificado neste estudo. Contudo, o impacto da vacinação sobre influência de cobertura vacinal e técnicas de conservação e administração da vacina pode justificar a presença destes casos (SCHOSSLER et al., 2010).

A maior incidência de encefalite bacteriana em meninos e mais novos é condizente com outros estudos, que indicam que o status vulnerável imunológico destes pacientes predispõe a infecções de sistema nervoso central (GITURO et al., 2017; SCHUCHAT et al., 1997).

A incidência anual das encefalites bacterianas apresentou relativa estabilidade no período estudado. Houve um aumento da incidência das encefalites por *S. pneumoniae* durante o período avaliado, associado à redução dos casos de *H. influenzae* e *N. meningitidis*. A tendência observada provavelmente relaciona-se ao programa vacinal brasileiro, com cobertura contra Hib e *N. meningitidis* grupo C. Apesar da contemplação da vacina contra *S. pneumoniae*, a maior variabilidade sorotípica deste agente dificulta seu controle através de medidas de prevenção primária (RODRIGUES; MAIDEN, 2018; SCOTT, 2007).

A febre foi o principal sintoma observado, estando presente na maioria das crianças com encefalite bacteriana. Cefaleia e rigidez de nuca apresentaram frequência inferior ao identificado em outros estudos, estes com resultados estimados de 83 e 74%, respectivamente (VAN DE BEEK et al., 2004). Sinais de irritação meníngea, tais como rigidez de nuca, sinal de Kernig e Brudzinski, em um estudo prospectivo com 297 adultos nos Estados Unidos da América, apresentaram baixa acurácia para diagnóstico de meningite, com baixa sensibilidade (5-30%) e alta especificidade (68-95%) (THOMAS et al., 2002). A rigidez de nuca não foi observada em nenhum paciente com encefalite por meningococo. Esta alteração pode ser justificada pela apresentação mais frustra observada em crianças com idade menor de 9 anos (BATISTA et al., 2017).

Sintomas neurológicos focais e crises convulsivas ocorreu em cerca de 1/5 dos pacientes neste estudo, sintomas este que podem ocorrer tanto de forma

secundária à infecção bacteriana através de inflamação direta do córtex ou complicações vasculares (VAN DE BEEK et al., 2004).

Os achados no LCR são compatíveis com a infecção de SNC bacteriana, que usualmente cursa com pelo menos um dos critérios: hipoglicorraquia, com glicose em LCR inferior a 34 mg/dL, hiperproteiorraquia, com proteína no LCR superior a 220 mg/dL ou pleocitose, com aumento de leucócitos em LCR acima de 2000 células/m³ (VAN DE BEEK et al., 2004). De mesma forma, as encefalites por *M. tuberculosis* tendem a apresentar uma menor pleocitose e proteiorraquia quando comparada a outros agentes bacterianos (VAN DE BEEK et al., 2004).

As sequelas foram mais comuns nos pacientes com encefalite pneumocócica. A baixa taxa de sequela nas infecções por *N. meningitidis* é compatível com a identificada em literatura, na qual ocorre em 7-12% dos casos (BATISTA et al., 2017; BROUWER; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2010).

A letalidade nas infecções meningocócicas no Brasil é estimada de 21 a 22% dos casos (BATISTA et al., 2017), superior ao identificado em outros países da América Latina, com letalidade de 7 a 15% (SÁFADI et al., 2013). Identificamos uma letalidade das encefalites meningocócicas de 21%, corroborando com dados nacionais. A alta letalidade no Brasil ocorre apesar da disponibilidade de vacinação e acesso universal à saúde, podendo ser explicada pela maior proporção de *N. meningitidis* do sorogrupo C, associado a complexo ST103, que apresenta maior letalidade e não é identificado com frequência em outras regiões do mundo (BATISTA et al., 2017; SÁFADI et al., 2013).

7.3 ENCEFALITE AUTO-IMUNE

Corroborando com a literatura científica, a ADEM é a desordem imunológica que foi mais relacionada à encefalite na infância, correspondendo a cerca de 50% dos casos de encefalites autoimunes (BALE, 2015; GRANEROD et al., 2010a). Porém, a frequência no presente estudo foi inferior quando comparado a um estudo realizado na Austrália, onde a ADEM foi o principal causa de encefalite em crianças, superando os quadros virais e bacterianos (BRITTON et al., 2016).

A encefalite anti-NMDAR apresentou grande contribuição na gênese das encefalites, mas sendo uma causa incomum de encefalite em população pediátrica (GABLE et al., 2009; GLASER et al., 2006; IRANI et al., 2010; TITULAER et al., 2013).

As encefalites imuno-mediadas tem maior incidência entre crianças entre 1 e 9 anos, com idade média identificada em outros estudos de 5 anos, próximo ao identificado neste estudo (ABDRABOU SADEK et al., 2016; BRITTON et al., 2016; ERAZO-TORRICELLI, 2006; PARPIA et al., 2016).

A ADEM é mais comumente descrita no sexo masculino, assim como observado em nossos casos (ABDRABOU SADEK et al., 2016; ATZORI et al., 2009; ERAZO-TORRICELLI, 2006; PAVONE et al., 2010; TENEMBAUM; CHAMOLES; FEJERMAN, 2002). O predomínio no sexo feminino ocorre em pós púberes, provavelmente relacionado a fatores hormonais (DALE et al., 2000).

O aumento progressivo na frequência anual de ADEM também foi identificado por Britton et al. (2016) e Roux et al. (2018), provavelmente secundário à melhora do diagnóstico possibilitada pela maior disponibilidade de IRM e de métodos imunológicos.

Uma maior incidência dos quadros de ADEM foi observada no inverno e verão, corroborando com estudos prévios que indicam que uma vez que esta doença usualmente é precedida por infecções, sua incidência é diretamente proporcional a dos agentes infecciosos circulantes (DALE et al., 2000; ELKHAYAT et al., 2017; EROL et al., 2013; GUPTE et al., 2003; MURTHY et al., 2002).

Diversos agentes são classicamente associados a ADEM, como rubéola, varicela, influenza, EBV, EV, HIV, estreptococcus hemolítico do grupo A, *Mycoplasma pneumoniae*, leptospirose e vacinação, além de predisposição genética (DALE et al., 2000; GUPTE et al., 2003; MURTHY et al., 2002). No nosso meio o agente etiológico foi identificado em apenas 3 casos de ADEM, não sendo identificado agente etiológico na maioria dos casos de ADEM. A frequência da identificação de agentes etiológicos desencadeadores usualmente é baixa, podendo ser justificada pela baixa especificidade dos pródromos virais e do período de latência entre infecção e início de sintomas neurológicos (DAVIS; BOOSS, 2003).

Os sintomas neurológicos focais apresentaram alta frequência entre os pacientes com ADEM, corroborando com a literatura (LEAKE et al., 2004). Apesar de vômito, febre e meningismo serem habitualmente identificados em pacientes com ADEM à hospitalização, sintomas meníngeos e vômitos foram pouco prevalentes (EROL et al., 2013).

Embora a análise do LCR possa ser normal, assim como identificado neste estudo, pleocitose e proteinorraquia foram identificadas na maioria dos pacientes com

ADEM (DALE et al., 2000; EROL et al., 2013). A fisiopatogenia da doença, com desregulação de mecanismos inflamatórios e imunológicos, pode justificar as alterações identificadas em LCR.

Dos pacientes com ADEM que tiveram agente etiológico identificado, todos receberam tratamento específico, sendo que dois apresentaram recuperação completa dos sintomas. O diagnóstico do agente etiológico pode proporcionar tratamento específico e melhorar prognóstico destes pacientes (EROL et al., 2013).

7.4 ENCEFALITES POR OUTROS AGENTES

Encefalites por platelmintos, nematelmintos e protozoários são extremamente incomuns, sendo geralmente descritas em imunossuprimidos e casos isolados em literatura científica (GRANEROD et al., 2010b; MESSACAR et al., 2017). Identificamos três casos em nossa série, corroborando com a raridade destes agentes na epidemiologia local.

7.5 CAUSAS NÃO IDENTIFICADAS

A incidência de encefalites sem diagnóstico etiológico identificado varia na literatura científica entre 19 e 79% (CIZMAN; JAZBEC, 1993; DAVISON et al., 2003; ISHIKAWA et al., 1993; KOLSKI et al., 1995; KOSKINIEMI; KORPPI; MUSTONEN, 1997; MELIGY et al., 2018; PARPIA et al., 2016; POPIEL et al., 2017; VIAL et al., 2007). A identificação do agente etiológico torna-se cada vez mais importante, frente ao desenvolvimento de novos tratamentos, vacinas e identificação de causas emergentes (DAVISON et al., 2003).

As crianças mais jovens apresentam maior identificação de agente etiológico quando comparado com as mais velhas, mas não diferem conforme sexo (DAVISON et al., 2003; PARPIA et al., 2016).

O número de agentes não identificados pode ocorrer por diversos fatores, como uso de testes sem sensibilidade adequada, amostras inadequadas, como as coletadas em fase convalescente, e presença de agentes emergentes. Além disso, causas não infecciosas podem representar uma importante possibilidade neste grupo (GLASER et al., 2006).

Este estudo indica uma maior incidência dos quadros infecciosos, especialmente dos EV, na região metropolitana de Curitiba. Este dado corrobora para o impacto dos agentes circulantes no meio na gênese das encefalites, indicando a necessidade de medidas para redução da circulação destes agentes. Futuros estudos prospectivos e utilizando metodologias mais abrangentes para identificação etiológica são necessários, tendo em vista a possibilidade de melhorar o conhecimento dos agentes circulantes, propor medidas de prevenção e estratégias terapêuticas baseadas na epidemiologia local.

8 CONCLUSÃO

Os agentes infecciosos persistem como os principais agentes relacionados às encefalites, tendo predomínio dos agentes virais, seguidos por quadros bacterianos e autoimunes.

Os EV foram os principais agentes identificados nas encefalites virais, seguidos por CMV, EBV, HSV e VZV. Avaliando as encefalites bacterianas, houve uma predominância de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae*.

Independente do agente associado, houve uma maior incidência em crianças mais novas e do sexo masculino, com redução de incidência com avançar de idade.

A clínica das encefalites virais e bacterianas podem ser quase indistinguíveis, com sintomas muito semelhantes.

Sintomas neurológicos focais, exantema e distúrbios de movimento apresentaram maior frequência em encefalites autoimunes.

As encefalites herpéticas apresentaram maior sintomatologia neurológica quando comparado com outros agentes virais. Crises convulsivas e alterações neurológicas focais foram mais comuns nas encefalites por *M. tuberculosis* e *S. pneumoniae* do que outros agentes bacterianos.

REFERÊNCIAS

- ABDRABOU SADEK, A. et al. Pattern and Outcome of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in Children: Experience in a Tertiary Center, Upper Egypt. **Electronic physician**, v. 8, n. 7, p. 2679–2685, 2016.
- ADAMS, L. A. et al. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 21, n. 11, p. 1758–1760, 2006.
- Al, J. et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: A multicentre prospective study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2017.
- ANH, D. D. et al. Haemophilus Influenzae Type B Meningitis Among Children in Hanoi, Vietnam: Epidemiologic Patterns and Estimates of H. Influenzae Type B Disease Burden. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 74, n. 3, p. 509–515, 2006.
- ARMANGUE, T.; LEYPOLDT, F.; DALMAU, J. Auto-immune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 3, p. 361–368, 2014.
- ATZORI, M. et al. Clinical and diagnostic aspects of multiple sclerosis and acute monophasic encephalomyelitis in pediatric patients: A single centre prospective study. **Multiple Sclerosis**, v. 15, n. 3, p. 363–370, 2009.
- BÄCKMAN, A. et al. Evaluation of an extended diagnostic PCR assay for detection and verification of the common causes of bacterial meningitis in CSF and other biological samples. **Molecular and Cellular Probes**, v. 13, n. 1, p. 49–60, 1999.
- BAGHBAN, A.; MALINIS, M. Ganciclovir and foscarnet dual-therapy for cytomegalovirus encephalitis: A case report and review of the literature. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 388, n. January, p. 28–36, 2018.
- BALE, J. F. Virus and Immune-Mediated Encephalitides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Pediatric Neurology**, v. 53, n. 1, p. 3–12, 2015.
- BASKIN, H. J.; HEDLUND, G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. **Pediatric Radiology**, v. 37, n. 10, p. 949–963, 2007.
- BATISTA, R. S. et al. Meningococcal disease: a clinical and epidemiologic review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 11, p. 1019–1029, 2017.
- BEEK, D. VAN DE et al. Community-acquired bacterial meningitis. **Nature Publishing Group**, v. 2, p. 1–21, 2016.
- BIEN, P. C. G. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 4, p. 391–404, 2016.

BOHR, V. et al. 875 Cases of bacterial meningitis: Diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy Part III of a three-part series. **Journal of Infection**, v. 7, n. 3, p. 193–202, 1983.

BOLAN, G. et al. Pneumococcal Vaccine Efficacy in Selected Populations in the United States. v. 104, n. 1, p. 1–6, 2017.

BRASIL. **PORTARIA No - 3.318**. Brasilia: [s.n.].

BRITTON, P. N. et al. Encephalitis in Australian children: Contemporary trends in hospitalisation. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, n. 1, p. 51–56, 2016.

BROUWER, M. C.; TUNKEL, A. R.; VAN DE BEEK, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 467–492, 2010.

BRYAN, J. P. . et al. Etiology and Mortality of Bacterial Meningitis in Northeastern Brazil. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 128–135, 1990.

BUTLER, J. C. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. **JAMA**, v. 270, n. 15, p. 1826, 1993.

CHADAIDE, Z.; VOROS, E.; HORVATH, S. Epstein-Barr Virus Encephalitis Mimicking Clinical and Electroencephalographic Characteristics of Herpes Simplex Encephalitis. **Journal of Medical Virology**, v. 80, p. 1930–1932, 2008.

CHOW, F. C. et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 9, p. 1377–1383, 2015.

CIZMAN, M.; JAZBEC, J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 12, n. 11, 1993.

CLARKE, M. et al. Childhood encephalopathy: Viruses, immune response, and outcome. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 48, p. 294–300, 2006.

CORLESS, C. E. et al. Simultaneous Detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in Suspected Cases of Meningitis and Septicemia Using Simultaneous Detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pn*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 4, p. 1553–1558, 2001.

DALE, R. C. et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. **Brain**, v. 123 Pt 12, p. 2407–2422, 2000.

DAVIS, L. E.; BOOSS, J. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: a changing picture. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, n. 9, p. 829–31, 2003.

DAVISON, K. L. et al. Viral encephalitis in England, 1989-1998: What did we miss? **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 2, p. 234–240, 2003.

DEL FIOLE, F. D. S. et al. A Febre Maculosa no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 27, n. 6, p. 461–466, 2010.

ELKHAYAT, H. A. et al. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: an Egyptian pilot study. **Acta Neurologica Belgica**, n. 0123456789, p. 1–7, 2017.

ERAZO-TORRICELLI, R. Encefalomiелitis aguda diseminada en la niñez. **Revista de Neurologia**, v. 42, n. SUPPL. 3, p. 25–27, 2006.

EROL, I. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: A single center experience. **Pediatric Neurology**, v. 49, n. 4, p. 266–273, 2013.

FOWLER, Å. et al. Childhood encephalitis in Sweden: Etiology, clinical presentation and outcome. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 12, n. 6, p. 484–490, 2008.

FREER, G.; PISTELLO, M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. **The new microbiologica**, v. 41, n. 1, p. 95–105, 2018.

FUJIMOTO, H. et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 42, n. 1, p. 33–40, 2003.

GABLE, M. S. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Report of ten cases and comparison with viral encephalitis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 28, n. 12, p. 1421–1429, 2009.

GABLE, M. S. et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California encephalitis project. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 7, p. 899–904, 2012.

GALANAKIS, E. et al. A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 8, p. 738–740, 2009.

GENTON, B.; BERGER, J. P. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. **Intensive Care Medicine**, v. 16, n. 3, p. 196–200, 1990.

GITURO, C. N. et al. Etiology of bacterial meningitis: a cross-sectional study among patients admitted in a semi-urban hospital in Nairobi, Kenya. **Pan African Medical Journal**, v. 28, n. Supp 1, p. 1–5, 2017.

GLASER, C. A. et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. **Clinical infectious diseases**, v. 43, n. 12, p. 1565–1577, 2006.

- GORDON-LIPKIN, E. et al. Comparative Outcomes in Children and Adults With Anti-N-Methyl-D-Aspartate (anti-NMDA) Receptor Encephalitis. **Journal of Child Neurology**, p. 088307381772034, 2017.
- GRANEROD, J. et al. Causality in acute encephalitis: Defining aetiologies. **Epidemiology and Infection**, v. 138, p. 783–800, 2010a.
- GRANEROD, J. et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 12, p. 835–844, 2010b.
- GRANEROD, J.; CROWCROFT, N. S. The epidemiology of acute encephalitis. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 17, n. 4–5, p. 406–428, 2007.
- GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 4, p. 391–404, 2016.
- GRESA-ARRIBAS, N. et al. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. **Lancet Neurology**, v. 13, n. 2, p. 167–177, 2015.
- GUASP, M.; DALMAU, J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. **Medicina Clinica**, v. 150, n. 8, p. 1–9, 2018.
- GUPTA, G. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. **Journal of paediatrics and child health**, v. 39, n. 5, p. 336–42, 2003.
- HATANPAA, K. J.; KIM, J. H. **Neuropathology of viral infections**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 123
- IRANI, S. R. et al. Cell-surface CNS autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. **Annals of Neurology**, v. 76, n. 2, p. 168–184, 2010.
- ISHIKAWA, T. et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984-90. **Brain and development**, v. 15, n. 3, p. 192–197, 1993.
- IVERSSON, L. B.; COIMBRA, T. L. M. Encefalite na regio do vale do Ribeira, Sao Paulo, Brasil, no periodo pos-epidemico de 1975 a 1983. Situacao do diagnostico etiologico e caracteristicas epidemiologicas. **Revista de Saude Pública**, v. 18, p. 323–332, 1984.
- JACOBS, R. K. et al. Neuropsychological outcome after acute disseminated encephalomyelitis: Impact of age at illness onset. **Pediatric Neurology**, v. 31, n. 3, p. 191–197, 2004.
- KAEWPOOWAT, Q. et al. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. **Infection**, v. 44, n. 3, p. 337–345, 2016.
- KALRA, O. P. et al. Pyogenic meningitis due to gram-negative bacilli. **Journal**,

Indian Academy of Clinical Medicine, v. 10, n. 3, p. 116–118, 2009.

KAMINSKI, M. et al. The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany – demographic, clinical and laboratory findings. **European Journal of Neurology**, v. 0, p. 1–9, 2017.

KAWADA, J. Neurological Disorders Associated with Human Alphaherpesviruses. In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. Singapura: Springer, 2018. p. 85–102.

KLEINES, M. et al. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: A retrospective 11-year experience. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, 2014.

KNEEN, R. et al. The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 95, n. 2, p. 100–106, 2010.

KOGELNIK, A. et al. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against HHV-6 and EBV who were experiencing CNS dysfunction including long-standing fatigue. **Journal of Clinical Virology**, v. 37, p. 33–38, 2006.

KOLLMANN, T. R. et al. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. **Immunity**, v. 46, n. 3, p. 350–363, 2017.

KOLSKI, H. et al. Etiology of Acute Childhood Encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994 – 1995. **Clinical infectious diseases**, v. 26, p. 398–409, 1995.

KOSKINIEMI, M. et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. **Journal of NeuroVirology**, v. 7, n. 5, p. 400–408, 2001.

KOSKINIEMI, M.; KORPPI, M.; MUSTONEN, K. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. **European journal of pediatrics**, v. 156, n. 7, p. 541–5, 1997.

LAZZARIN, A. et al. Ganciclovir Is Associated with Low or Undetectable Epstein-Barr Virus DNA Load in Cerebrospinal Fluid of Patients with HIV-Related Primary Central Nervous System Lymphoma. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 4, p. e21–e25, 2006.

LEAKE, J. A. D. et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood: Epidemiologic, Clinical and Laboratory Features. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 23, n. 8, p. 756–764, 2004.

MACGINLEY, R. et al. Epstein-Barr virus encephalitis in a renal allograft recipient diagnosed by polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and successfully treated with ganciclovir [13]. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. 1, p. 197–198, 2001.

MAILLES, A.; STAHL, J. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, p. 1838–1847, 2009.

MARTINEZ-TORRES, F. et al. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): A multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. **BMC Neurology**, v. 8, p. 1–10, 2008.

MCGILL, F.; GRIFFITHS, M. J.; SOLOMON, T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 30, n. 2, p. 248–256, 2017.

MELIGY, B. et al. Epidemiological Profile of Acute Viral Encephalitis in a Sample of Egyptian Children. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 2, p. 423–429, 2018.

MESSACAR, K. et al. Encephalitis in US Children. **Infectious Disease Clinics of North America**, 2017.

MIKAELOFF, Y. et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability. **Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 2, p. 246–252, 2004.

MILSHTEIN, N. Y. et al. Acute childhood encephalitis at 2 tertiary care children's hospitals in Israel etiology and clinical characteristics. **Pediatric Emergency Care**, v. 32, n. 2, p. 82–86, 2016.

MURTHY, K. et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children. **Pediatrics**, v. 110, n. 2, p. e1–e7, 2002.

NAHMIAS, A. J.; WHITLEY, R. J.; VISINTINE, A. N. Herpes Simplex Virus Encephalitis : Laboratory Evaluations and Their Diagnostic. **Journal of Infectious Diseases**, v. 145, n. 6, p. 829–836, 1982.

OCAL DEMIR, S. et al. Epstein-Barr Virus Encephalitis in an Immunocompetent Child: A Case Report and Management of Epstein-Barr Virus Encephalitis. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2016, p. 1–4, 2016.

PAHUD, B. A. et al. Varicella zoster disease of the central nervous system: Epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 3, p. 316–323, 2011.

PARPIA, A. S. et al. Encephalitis, Ontario, Canada, 2002-2013. **Emerging Infectious Diseases**, 2016.

PAVONE, P. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term prospective study and meta-analysis. **Neuropediatrics**, v. 41, n. 6, p. 246–255, 2010.

PÉREZ-RUIZ, M. et al. Analytical validation of viral CNS Flow Chip kit for detection of

acute meningitis and encephalitis. **Journal of Virological Methods**, v. 259, p. 54–59, 2018.

POLAGE, C. R.; COHEN, S. H. State-of-the-art microbiologic testing for community-acquired meningitis and encephalitis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 5, p. 1197–1202, 2016.

POLLAK, L. et al. Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 314, n. 1–2, p. 29–36, 2012.

POPIEL, M. et al. Viral etiologies in adult patients with encephalitis in Poland: A prospective single center study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–9, 2017.

RAFAILIDIS, P. I. et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: A systematic review. **Virology Journal**, v. 5, p. 1–7, 2008.

REYNAUD, L. et al. A rare case of brainstem encephalitis by *Listeria monocytogenes* with isolated mesencephalic localization. Case report and review. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 58, n. 1, p. 121–123, 2007.

RODRIGUES, C. M. C.; MAIDEN, M. C. J. A world without bacterial meningitis : how genomic epidemiology can inform vaccination strategy. **F1000 Research**, v. 7, p. 1–13, 2018.

ROTBART, H. A.; WEBSTER, A. D. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. **Clinical infectious diseases**, v. 32, n. 2, p. 228–35, 2001.

ROUX, A. et al. Clinical Features, Diagnosis, and Outcome of Encephalitis in French Guiana. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 1–8, 2018.

RUDOLPH, H.; SCHROTEN, H.; TENENBAUM, T. Enterovirus Infections of the Central Nervous System in Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 5, p. 567–569, 2016.

RUST, R. S. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 7, n. 2, p. 66–90, 2000.

SÁFADI, M. A. P. et al. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: An unpredictable and changing landscape. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 3, p. 447–458, 2013.

SCHLECH, W. F. et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1978 Through 1981. **JAMA**, v. 253, n. 12, p. 1749, 1985.

SCHMITT, S. E. et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. **Neurology**, v. 79, n. 11, p. 1094–1100, 2012.

SCHOSSLER, J. G. S. et al. Incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* no RS 1999-2010 : impacto da cobertura vacinal Incidence of meningitis caused by *Haemophilus influenzae* in the state of Rio Grande do Sul 1999-2010 : impact of vaccination campaign. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 18, n. 5, p. 1451–1458, 2010.

SCHUCHAT, A. et al. Bacterial Meningitis in the United States in 1995. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 14, p. 970–976, 1997.

SCOTT, J. A. G. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. **Vaccine**, v. 25, n. 13, p. 2398–2405, 2007.

SHOAIB, M.; KRAUS, J. J.; KHAN, M. T. Herpes Simplex Virus Encephalitis : Atypical Presentation as a Right Middle Cerebral Artery Stroke. **Cureus**, v. 10, n. 1, 2018.

SINGER, H. S. Autoantibody-Associated Movement Disorders in Children: Proven and Proposed. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 24, n. 3, p. 168–179, 2017.

STAHL, J. P. et al. **Epidemiology of viral encephalitis in 2011** *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2011.

STARAS, S.; DOLLARD, S. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. October, p. 1988–1994, 2006.

STORCH, G. A. Diagnostic Virology. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 5, p. 798, 2000.

TENEMBAUM, S.; CHAMOLES, N.; FEJERMAN, N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. **Neurology**, v. 59, n. 8, p. 1224–1231, 2002.

THIGPEN, M. C. et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 21, p. 2016–2025, 2011.

THOMAS, K. E. et al. The Diagnostic Accuracy of Kernig's Sign, Brudzinski's Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 1, p. 46–52, 2002.

TITULAER, M. J. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 2, p. 157–165, 2013.

TITULAER, M. J. et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. **Annals of Neurology**, v. 75, n. 3, p. 411–428, 2014.

TREVILLYAN, J. M. et al. Successful treatment of Epstein-Barr virus encephalitis in the setting of HIV-associated neurocognitive disorder: A diagnostic and therapeutic challenge. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 2, p. 257–261, 2013.

TUNKEL, A. R. et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 9, p. 1267–1284, 2004.

TUNKEL, A. R. et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 1, p. 303–327, 2008.

TYLER, K. L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. **Clinical Infectious Diseases**, v. 11 Suppl 2, n. 2, p. 57–64, 2004.

TYLER, K. L. Acute Viral Encephalitis. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 6, p. 557–566, 2018.

VALLE, D. A. DO et al. Clinical variability of children with anti- N -methyl- D - aspartate receptor encephalitis in southern Brazil : a cases series and review of the literature. **Neurological Sciences**, v. 40, n. 2, p. 351–356, 2019.

VAN DE BEEK, D. et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 18, p. 1849–1859, 2004.

VAN TAN, L. et al. Viral etiology of encephalitis in children in Southern Vietnam: Results of a one-year prospective descriptive study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 10, 2010.

VENKATESAN, A. et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 8, p. 1114–1128, 2013.

VIACCOZ, A. et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. **Neurology**, v. 82, n. 7, p. 556–563, 2014.

VIAL, C. et al. Encéphalite aiguë : à propos de 32 enfants vus consécutivement dans un même service de pédiatrie. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 37, n. 4, p. 208–214, 2007.

VIDAL, L. R. R. et al. Enterovirus and herpesviridae family as etiologic agents of lymphomonocytary meningitis, Southern Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 69, n. 3, p. 475–81, 2011.

VOETSCH, A. C. et al. Reduction in the incidence of invasive listeriosis in foodborne diseases active surveillance network sites, 1996-2003. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. January, p. 513–20, 2007.

VORA, N. M. et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. **Neurology**, v. 82, p. 443–451, 2014.

WALTER, F. et al. Sex- and age patterns in incidence of infectious diseases in Germany: Analyses of surveillance records over a 13-year period (2001-2013).

Epidemiology and Infection, v. 146, n. 3, p. 372–378, 2018.

WEISFELT, M. et al. Pneumococcal meningitis in adults: New approaches to management and prevention. **Lancet Neurology**, v. 5, n. 4, p. 332–342, 2006a.

WEISFELT, M. et al. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: A prospective case series. **Lancet Neurology**, v. 5, n. 2, p. 123–129, 2006b.

WENGER, J. D. et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 162, n. 6, p. 1316–1323, 1990.

WHITLEY, R. J. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. **Continuum**, n. December, p. 1704–1713, 2015.

WILSON, M. R. et al. Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2327–2340, 2019.

YELEHE-OKOUMA, M. et al. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. **Fundamental Clinics Pharmacology**, v. 33, n. 0, p. 0–2, 2018.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO

Identificação

Nome: _____
 Data de notificação: _____
 Notificação: Mês: _____ Ano: _____

Critérios para diagnóstico

Alteração do nível de consciência	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Febre	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Convulsão	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Alteração neurológica focal	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Pleocitose	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
EEG com sofrimento cerebral	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
IRM com padrão sugestivo	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Alteração à neuroimagem:

Sintomas

Cefaleia	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Rigidez de nuca	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Distúrbio de movimento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Vômito	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Outros	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Qual: _____

Comorbidades

Sim: _____
 Não

Líquido Cefalo Raquidiano

Leucócitos: _____
 Linfócitos: _____
 Monócitos: _____
 Neutrófilos: _____
 Outros: _____
 Proteína: _____
 Cloreto: _____

Etiologia

PCR Positivo Negativo
 Qual: _____
 Material:
 LCR
 Outros: _____
 Cultura Positivo Negativo

Sorologia Qual: _____
 HSV IgM: _____
 IgG: _____
 CMV IgM: _____
 IgG: _____
 EBV IgM: _____
 IgG: _____
 VZV IgM: _____
 IgG: _____
 HIV Positivo Negativo
 HTLV Positivo Negativo
 Outros _____
 Forma de diagnóstico: _____
 Diagnóstico final: _____

Tratamento

Aciclovir	Tempo	_____	
	Resposta	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Ganciclovir	Tempo	_____	
	Resposta	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Metilprednisolona	Tempo	_____	
	Resposta	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Outros: _____

Diagnóstico de encefalite

Sim Não

Desfecho

Tempo de internação: _____ dias

Recuperação completa

Tempo para recuperação: _____

Sequela

Óbito

APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS



APÊNDICE C – ARTIGO: CLINICAL VARIABILITY OF CHILDREN WITH ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS IN SOUTHERN BRAZIL: A CASES SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Neurological Sciences
<https://doi.org/10.1007/s10072-018-3648-z>

ORIGINAL ARTICLE



Clinical variability of children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in southern Brazil: a cases series and review of the literature

Daniel Almeida do Valle^{1,2} · Joselainy Stela Pires Galeazzi¹ · Mayara de Rezende Machado² · Vanessa Catarine Silva Abreu Ribeiro dos Santos³ · Alcir Francisco da Silva² · Alfredo Lohr Júnior¹ · Mara Lúcia Schmitz Ferreira Santos¹ · Rosana Herminia Scola²

Received: 3 August 2018 / Accepted: 13 November 2018
 © Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is an immune-mediated disease of the central nervous system (CNS). The aim of this study was to describe the variability of clinical presentation in anti-NMDAR encephalitis, treatment and outcomes in a case series of children and adolescents.

Methods Retrospectively analyse patients diagnosed with anti-NMDAR encephalitis, from 2010 to 2018.

Results The study population consisted of nine children with anti-NMDAR encephalitis from southern Brazil, six females and three males, aged 5 months to 16 years (mean 5 years). The time of follow-up varied between 1 and 7 years, with a mean of 3 years. The most frequent first manifestation consisted of seizures. All patients described had psychiatric symptoms and a wide spectrum of neurologic findings. Five patients had unilateral symptoms. Magnetic resonance imaging and electroencephalogram were normal in most patients. Cerebrospinal fluid pleocytosis occurred in five patients. All patients were administered immunoglobulin and/or steroids. Seven patients (78%) required cyclophosphamide and/or rituximab. Almost half of the patients fully recovered from all symptoms.

Conclusions A wide variety of symptoms were observed in this study and, although unilateral symptoms are rarely reported in the literature, a high frequency was observed among Brazilian children. Alternatives to first-line therapy should be considered in patients with clinical suspicion, even if they have not had a good response with first-line therapy.

Keywords Anti-N-methyl-D-aspartate receptor · Encephalitis · Paediatrics · Autoimmune

Introduction

Since its first description in 2007, by Dalmau et al. [1], anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis has been widely studied. It is an immune-mediated disease associated with immunoglobulin against the GluN1 subunit of NMDAR [2]. Epidemiologic studies suggest that anti-NMDAR encephalitis is the predominant cause of autoimmune encephalitis after demyelinating acute encephalitis [3].

A wide spectrum of symptoms may present in this disease, including cognitive, behavioural, autonomic, sleep disturbance and movement disorders [4]. Studies of anti-NMDAR encephalitis in children mainly consist of small- to medium-sized case series.

The aim of this study was to better understand the disease spectrum in children, describe the variability of clinical presentation of anti-NMDAR encephalitis and discuss its treatment and outcomes.

✉ Daniel Almeida do Valle
 almeida.valle@yahoo.com.br

¹ Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brazil

² Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

³ Hospital Geral Roberto Santos, Salvador, Brazil

Methods

This is a retrospective study of children with a diagnosis of anti-NMDAR encephalitis, from 2010 to 2018, in the paediatric neurology units of 3 reference hospitals in Paraná state (Hospital Pequeno Príncipe, Hospital Waldemar Monastier and Hospital de Clínicas da Universidade Federal do

Paraná). The estimated paediatric population served by these hospitals was 3,000,000 in 2018.

The sample included patients younger than 18 years. The diagnosis was based on the presence of anti-NMDAR antibodies in cerebrospinal fluid (CSF) after clinical suspicion and exclusion of other diagnoses.

Relevant data, such as age, gender, symptoms, course of the disease, imaging, electrophysiological study and treatment response, were recorded.

The treatment response was classified as total, partial or absent according to the objective improvement in neurological findings during drug therapy.

This study was approved by the Ethics Committee of Hospital Pequeno Príncipe.

Results

The sample consisted of nine patients (six females and three males) aged 5 months to 16 years (mean 5 years). The time of follow-up varied between 1 and 7 years, with a mean of 3 years. None of the related patients had other identified encephalitis aetiologies.

Five (56%) patients presented with seizure as the first manifestation, and two (22%) patients presented with irritability (Table 1). All patients presented with neurologic or psychiatric findings during disease. Seventy-eight percent ($N=7$) presented with seizures and 89 % ($N=8$) with movement disorders. Thirty-three percent ($N=3$) presented with neurodevelopmental regression. Fifty-six percent ($N=5$) presented with unilateral neurological symptoms: two patients with hemichorea, one patient with hemidystonia and three patients with spastic hemiplegia (3/9). Twenty-two percent ($N=2$) presented with hallucinations, 11 % ($N=1$) presented with delusions, 67 % ($N=6$) presented with bizarre behaviour and 56 % ($N=5$) with mutism or aphasia (Table 1).

Electroencephalogram (EEG) was normal during admission and all course of disease in six cases (67%). From those patients with abnormalities in EEG, one patient (11%) presented with a disturbance in background rhythm and 2 (22%) with epileptic activities (Table 1).

Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all cases. One (11%) patient had cerebral hyperintensity areas, including posterior periventricular and right thalamus capping, and one (11%) patient had frontotemporal atrophy (Table 1).

All patients were screened for ovarian, testicular, abdominal, pelvic and thoracic tumours, and none presented any of these identified diseases.

Two (22%) patients had a good response to first-line therapy (corticosteroid administered with or without immunoglobulin). None of the patients presented worsening of symptoms after using corticosteroids. All patients treated with

immunoglobulin had a partial response (5/7) or no response (2/7). Second-line therapy was administered in seven patients. A total response was present in three patients who used rituximab (3/3) and in one who used cyclophosphamide (1/6). Partial response was observed in five patients who use cyclophosphamide. No treatment response was reported after cyclosporine (1/1).

Five (56%) patients fully recovered from all symptoms, two (22%) patients had slight sequelae and two (22%) with significant sequelae. Recovery was not related to age, sex, symptoms, EEG findings or MRI.

Discussion

Anti-NMDAR encephalitis is a rare disorder and reports mainly consist of small- to medium-sized case series in children (Table 2), with few cases reported in Brazil [5]. This case series is part of a larger Brazilian case series of anti-NMDAR encephalitis in children. Our estimated incidence in Paraná state is 0.3/million children per year. This incidence is lower than findings in other studies [6, 7]. The discrepancy is likely due to misdiagnosis and difficulties in accessing health services.

Prevalence rates differ from other similar studies due to the predominance of younger patients in this series (seven patients less than 4 years old). The gender distribution is similar to that in other studies [4, 6–15].

Although flu-like symptoms are common in adults, variable prevalence rates are observed in younger populations, with prevalence varying from 18 to 80% prevalence identified in these studies [4, 6, 8, 9, 11–15].

As shown in the literature, the most frequent initial manifestations have been seizures and cognitive symptoms [4]. In our study, five patients had seizures as first symptoms, and two additional patients had seizures during the disease course. Children usually present with prominent neurological-based symptoms, though seizures can occur throughout the course of disease [16].

Movement disorders, including dystonia, can be precipitated by autoimmune CNS lesions. Basal ganglia involvement is a common finding in children and adults with anti-NMDAR encephalitis [17]. Anti-NMDAR antibodies induce downregulation of postsynaptic NMDAR in hippocampal neurons in rats [17, 18]. A high prevalence of movement disorders is expected, as identified in our and previous case series, ranging from 44 to 100% [4, 6–15].

Although most of the study subjects had generalised symptoms, a high frequency of unilateral symptoms was observed in that study. Hemiparesis as a major symptom in children younger than 12 years old was shown in a previous study [8]. Hemidystonia, as an isolated manifestation, was also described in a 19-year-old woman with anti-NMDAR

Table 1 Demographic data, first symptom, clinical findings, complementary exams, treatment and disclosure of Brazilian children with anti-NMDAR encephalitis

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sex	F	F	F	F	M	M	F	M	F
Age of onset (years)	10	16	2	3	2	3	3	0	2
First symptom	Seizure	Motor apraxia	Seizures	Seizures	Left hemiparesis	Seizures	Irritability/somnolence	Fever and seizures	Dystonia
Clinical findings									
Prodromic symptoms									
Fever	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Headache	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Vomits	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Abnormality (psychiatric) behaviour or cognitive dysfunction	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Agitation/irritability	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Hallucination/psychosis	+	+	-	-	+	+	+	+	-
Insomnia	+	+	-	-	+	+	+	+	-
Lethargy	-	-	+	-	+	-	+	-	+
Speech dysfunction									
Apraxia	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Aphasia	-	-	+	+	-	+	-	-	+
Mutism	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Seizures	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Movement disorder, dyskinesia or rigidity/abN posture									
Chorea	+	-	-	+	+	-	-	+	+
Dystonia	+	-	-	+	-	+	-	+	+
Orofacial dyskinesia	+	+	+	-	+	+	-	-	+
Spastic hemiplegia	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Tics	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Decreased level consciousness	-	-	-	-	+	-	+	-	+
Autonomic dysfunction	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Others									
Neurodevelopmental regression	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Paresthesia	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Dysarthria	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Complementary exams									
MRI	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EEG	Occipital SW	N	N	N	N	N	N	N	Frequent SW
Treatment performed									
Time of illness of first treatment (days)	33	19	15	24	50	90	3	45	9
Methylprednisolone	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Immunoglobulin	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Cyclosporine	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyclophosphamide	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Rituximab	+	-	-	+	-	-	-	-	+
Follow-up									
Outcome	Fully recovered	Slight memory impairment	Fully recovered	Fully recovered	Slight left hand hemidystonia	Irritability, spastic double hemiplegia	Fully recovered	Developmental delay	Fully recovered

+ Present, - absent, BA basal activity, F female, M male, N normal, SW sharpened waves

*Posterior periventricular capping, right thalamus

Table 2 Demographic and clinical findings of main paediatric series cases of anti-NMDAR encephalitis

Article	Florence et al. 2009	Dale et al. 2009	Armangue et al. 2013	Hacohen et al. 2013	Wright et al. 2015	Sartori et al. 2015	Brenton et al. 2016	Wang et al. 2017	Ho et al. 2018	Konuskan et al. 2018	Bruijn et al. 2018	This study
Period	May 08 to Dec 08	NR (9 years)	Jan 08 to Feb 12	2007 to 2010	Nov 10 to Dec 11	May 07 to Nov 13	Jan 10 to Aug 13	Mar 14 to Nov 16	Jan 09 to Dec 15	2012 to 2016	Jan 08 to Mar 17	2010 to 2018
Country	USA	Australia	Spain	England	England	Italy	USA	China	Hong Kong	Turkey	Netherlands	Brazil
Number of cases	32	10	20	13	31	20	10	51	15	16	28	9
Demographic data	81%	80%	70%	NR	74%	50%	80%	59%	67%	50%	75%	67%
First manifestation	14 (1.9–18)	7 (1.3–13)	13 (0.6–18)	9 (1.8–17)	11 (6–17)	8 (3–17)	13 (6–17)	8 (0.3–14)	12 (1–17)	6 (0.5–14)	14 (1–17)	5 (0.4–16)
	13%	50%	60%	NR	NR	70%	50%	27%	40%	81%	57%	89%
	88%	50%	40%	NR	90%	30%	80%	51%	60%	62%	36%	11%
Symptoms	48%	NR	55%	30%	NR	32%	70%	29%	80%	18%	64%	33%
Prodromic symptoms	77%	50%	90%	77%	68%	85%	90%	67%	93%	88%	96%	78%
Seizures	88%	90%	100%	77%	90%	50%*	100%	88%	93%	100%	86%	100%
Psychiatric	3%	50%	100%	NR	19%	100%	80%	55%	87%	13%	86%	67%
Speech dysfunction	84%	100%	100%	54%	68%	100%	70%	78%	80%	44%	86%	89%
Movement disorder	NR	0%	NR	NR	NR	95%	100%	59%	67%	69%	54%	33%
Alteration in mental status	86%	40%	NR	NR	39%	90%	70%	24%	33%	NR	54%	11%
Autonomic dysfunction	87%	40%	70%	NR	45%	56%	100%	29%	73%	60%	78%	56%
CSF Pleocytosis	0%	NR	10%	8%	7%	0%	NR	14%	13%	13%	4%	78%
EEG Normal	NR	NR	5%	NR	0%	NR	10%	NR	0%	19%	NR	0%
Extreme delta brush	69%	70%	55%	69%	65%	55%	70%	64%	80%	63%	64%	78%
MRI Normal	27%	0%	10%	8%	3%	0%	20%	2%	0%	NR	19%	0%
Tumour	97%	100%	100%	NR	100%	100%	100%	100%	100%	94%	100%	100%
Treatment First line	22%	NR	35%	NR	32%	45%	90%	47%	20%	44%	46%	78%
Second line	29%	40%	60%	NR	63%	NR	60%	67%	82%	50%	64%	56%
Full recovery	45%	0%	25%	NR	33%	NR	40%	20%	9%	NR	23%	22%
Outcome Partial improvement	26%	60%	10%	NR	14%	NR	0%	14%	9%	NR	13%	22%
Severe sequelae	0%	0%	5%	NR	0%	NR	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Death												

Reference: [4, 6–15]

encephalitis, pointing to a possibility of presenting the disease in the form of unilateral symptoms, especially in young people [17].

Psychiatric symptoms in this disease vary widely, from psychosis to catatonia. The psychiatric presentation is associated with the presence of antibodies against the NMDAR NR1a subunit, present in anti-NMDAR encephalitis, as well as the NR2a and NR2b subunits, present in limbic encephalitis and systematic lupus erythematosus [19]. As expected from physiopathology, a high prevalence of psychiatric symptoms in anti-NMDAR is described in previous studies, with ranges from 77 to 100% (Table 2) [4, 6–15]. In this study, psychiatric symptoms occurred in all the study patients.

Cerebrospinal fluid (CSF) was abnormal with pleocytosis in approximately half of the patients, as reported in previous studies, with ranges from 29 to 80% (Table 2) [4, 6–15], showing that normal CSF does not exclude anti-NMDAR encephalitis.

While extreme delta brush on EEG is reported in one out of three cases in adults [20], none of the patients in our series presented with this pattern in EEG. Other studies in paediatric populations show that, in contrast to adults, extreme delta brush is rarely reported (Table 2) [4, 6–15].

MRI was normal in most of the patients, as reported in previous studies, showing a rate from 33 to 80% [4, 6–15]. Hyperintensities in T2/FLAIR in brain MRI occur in a variety of regions, including the brainstem, basal ganglia, hippocampi, cerebellar cortex and cerebral cortex [19], as observed in one of the patients in this study. The other patient presented with frontotemporal atrophy in brain MRI. High densities of NMDAR are present in the frontotemporal area and atrophy can be justified by the presence of anti-NMDAR antibodies in this region [21]. All patients with MRI findings were younger than 5 years old, in agreement with Sartori et al., suggesting that younger children have a higher prevalence of image abnormalities than older ones [12].

None of the studied patients had malignancy. Although there is a low prevalence of tumours in children with anti-NMDAR encephalitis (Table 2), due to and the severity of the tumours, screening is still indicated, specifically for teratomas [4, 6–15].

Even though all patients received first-line therapy with corticosteroid, administered with or without immunoglobulin, only one patient had a full recovery and one a major improvement of symptoms. These data differ from previous findings, in which most patients had a good response after first-line therapy [4, 6–15]. The patients included in this study presented with severe disease symptoms, justifying the poor response after first-line therapy. Patients with less severe disease might be underdiagnosed and not transferred to our services.

Second-line therapy was performed in 78% of the patients. Six patients used cyclophosphamide as second-line therapy. Of those, 2 had full responses and 4 patients had partial

responses. All patients who used rituximab (patients 1, 4 and 9) fully recovered from the symptoms. The positive response to second-line therapy is in agreement with previous studies that indicated the importance of escalating immunotherapy in patients who do not show improvement with first-line therapy. Rituximab is previously described as resulting in better outcomes, as shown in our study. Unfortunately, the high cost of this medication limits its widespread use [6, 13].

Neurologic and psychiatric sequelae in patients with anti-NMDAR encephalitis have no relation with age, sex, time of first treatment or findings in complementary exams and imaging studies. Most patients with this disease, when properly treated, recover completely or have slight sequelae in their therapy [4, 6–15]. A full recovery from the symptoms occurred in nearly half of the patients, similar to previous studies whose complete recovery occurred in 29 to 82% patients (Table 2) [4, 6–15]. Two of our patients experienced significant sequelae: one was likely related to intercurrent disease during treatment and other had a relatively short follow-up. The treatment has a chance of ongoing improvement until 18 months, with a possibility of complete response [15].

As this is a retrospective study, a limitation is that we did not investigate all patients with encephalitis of unknown aetiology, so there might be undiagnosed cases of anti-NMDAR encephalitis. The low number of patients is also a limitation of this study, limiting the statistical analysis.

This study follows a group of patients younger than those in previous studies, and even though most of the patients had normal EEG, they had the more severe disease, with poor outcomes after first-line therapy. Recover was not related to age, sex, symptoms, MRI or EEG findings. Regardless, the patients showed a good response to second-line therapy.

Although unilateral symptoms are rarely reported in the literature, a high frequency was observed among Brazilian children, highlighting the importance of clinical suspicions even in uncommon presentations. Additional studies are needed to identify the higher prevalence of unilateral symptoms in young children.

Clinical suspicions are essential for adequate treatment and a favourable outcome, even though underdiagnoses remain a challenge in our region. In addition, even if patients have not had a good response with first-line therapy, alternatives to first-line therapy should be considered.

Acknowledgements We would like to express our sincere gratitude to Prof. Josep Dalmau from the University of Barcelona and Prof. Lindsey McCracken from the University of Pennsylvania, for the antibody testing in our patients.

Authorship contributions Daniel Almeida do Valle: acquisition of data, analysis and interpretation of data, revisions of the manuscript

Joselainy Stela Pires Galeazzi: acquisition of data, analysis and interpretation of data, revisions of the manuscript

Mayara de Rezende Machado: acquisition of data, analysis and interpretation of data

Vanessa Catarine Silva Abreu Ribeiro dos Santos: acquisition of data, analysis and interpretation of data

Alcir Francisco da Silva: analysis and interpretation of the data, critical revision of the manuscript

Alfredo Lohr Júnior: analysis and interpretation of the data, critical revision of the manuscript

Mara Lúcia Schmitz Ferreira Santos: study design, analysis and interpretation of the data, critical revision of the manuscript

Rosana Herminia Scola: study design, drafting and critical revision of the manuscript for important intellectual content

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25–36
- Gresa-arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al (2015) Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. *Lancet Neurol* 13:167–177
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS, UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–844
- Konuskan B, Yildirim M, Topaloglu H, Erol I, Oztoprak U, Tan H, Gocmen R, Anlar B (2018) Clinical presentation of anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies in children: a series of 24 cases. *Eur J Paediatr Neurol* 22:135–142
- Borlot F, Santos MLF, Bandeira M et al (2012) Anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis in childhood. *J Pediatr* 88:275–278
- Ho AC, Chan SH, Chan E et al (2018) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children: incidence and experience in Hong Kong. *Brain Dev* 40(6):473–479
- Wright S, Hacoen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, Smith M, Lim M, Wassmer E, Vincent A (2015) N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child* 100:521–526
- de Bruijn MAAM, Aarsen FK, van Oosterhout MP et al (2018) Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 90:e1997–e2005
- Florange NR, Davis RL, Lam C, Sziperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J (2009) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66:11–18
- Dale RC, Irani SR, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D, Lang B, Vincent A (2009) N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 66:704–709
- Hacoen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, de Sousa C, DeVile C, Fallon P, Gupta R, Hedderly T, Hughes E, Kerr T, Lascelles K, Lin JP, Philip S, Pohl K, Prabahkar P, Smith M, Williams R, Clarke A, Hemingway C, Wassmer E, Vincent A, Lim MJ (2013) Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:748–755
- Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, Falsaperla R, Capovilla G, Beccaria F, Mancardi MM, Santangelo G, Giunta L, Boniver C, Cantalupo G, Cappellari A, Costa P, Dalla Bernardina B, Dilena R, Natali Sora MG, Pelizza MF, Pruna D, Serino D, Vanadia F, Vigeveno F, Zamponi N, Zanusi C, Toldo I, Suppiej A (2015) Paediatric anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: the first Italian multicenter case series. *Eur J Paediatr Neurol* 19:453–463
- Brenton JN, Kim J, Schwartz RH (2016) Approach to the Management of Pediatric-Onset Anti-N-methyl-d-aspartate (Anti-NMDA) receptor encephalitis. *J Child Neurol* 31:1150–1155
- Wang Y, Zhang W, Yin J, Lu Q, Yin F, He F, Peng J (2017) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol* 312:59–65
- Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I et al (2013) Pediatric anti-NMDAR encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 25:713–724
- Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, Antoine JC, Delattre JY, Honnorat J (2014) Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 82:556–563
- Ignacio R-A, Josep D, Teresa S et al (2011) Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov Disord* 26:265–275
- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ (2010) Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurosci* 30:5866–5875
- Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR (2015) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 39:19–23
- Guasp M, Dalmau J (2018) Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin (Barc)* 150:1–9
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J (2008) Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70:504–511