

**UNIVERSADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

**CARLA DE OLIVEIRA CARDOSO**

**Diagnóstico etiológico em pacientes com infecção viral  
do sistema nervoso central, por PCR,  
no período de 2018 a 2022**

**Ribeirão Preto  
2023**

**CARLA DE OLIVEIRA CARDOSO**

**Diagnóstico etiológico em pacientes com infecção viral  
do sistema nervoso central, por PCR, no período de 2018 a  
2022**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo para a  
obtenção do título de Doutora em  
Ciências da Saúde.

Área de concentração: Clínica  
Médica

Opção: Investigação Clínica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Tadeu  
Moraes Figueiredo

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira Cardoso, Carla.

**Diagnóstico etiológico em pacientes com infecção viral do sistema nervoso central, por PCR, no período de 2018 a 2022.** Carla de Oliveira Cardoso; Orientador Prof. Dr. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. – Ribeirão Preto, 2023.

143f.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. Área de concentração: Investigação Clínica.  
Diagnóstico etiológico em pacientes com infecção viral do sistema nervoso central, por PCR, no período de 2018 a 2022.

Nome: Oliveira Cardoso, Carla

Título: Diagnóstico etiológico em pacientes com infecção viral do sistema nervoso central, por PCR, no período de 2018 a 2022

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de doutora em ciências do Programa de Clínica Médica. Área de concentração: Investigação clínica.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

Banca Examinadora

Prof (a) Dr (a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof (a) Dr (a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof (a) Dr (a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof (a) Dr (a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os profissionais e/ou pacientes que possam, em algum momento, se beneficiar dos seus resultados.

E principalmente, aos grandes amores da minha vida:

Ronaldo Fontoura Filho

Júlia Cardoso Silva

Rafaela Cardoso Silva

Arthur Oliveira Cardoso Fontoura, razão do meu viver.

*“E não há nada pra comparar*

*Para poder lhes explicar*

*Como é grande, o meu amor,*

*Por vocês!”*

(Roberto Carlos, 1967)

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente e acima de tudo, agradeço a Deus e a todos os mentores espirituais que me ampararam e me conduziram nessa jornada. “*abaixo de Deus há o mundo, acima dEle não há*” (canção de umbanda) “*quando for a hora certa, Eu, o Senhor, farei acontecer*” (Isaias 60:22).

A meus pais, Sebastião e Valdice, pelo exemplo, dedicação, sacrifício para me dar uma boa formação, pelo amor a mim e ao Arthur, pelo incentivo a “nunca parar de estudar”, e por cuidarem da minha casa e do meu filho para que eu pudesse viajar para Ribeirão Preto.

À minha madrinha Maria Dorcelina, sempre presente, que ampara e acolhe a mim e a minha família nos momentos difíceis.

À minha vó, Leni, ao meu vô Ostrar e ao meu tio José Maria, que na invisibilidade guiam meu caminho.

Ao meu Tuco, e meu querido esposo Ronaldo, que entenderam minha necessidade, suportaram minha ausência, e me apoiaram nessa jornada (“*little things I should said or done, I never took the time, but you were always on my mind, you were always on my mind*” - Wayne Carson, 1972).

À minha linda irmã Cristina, por estar sempre ao meu lado, por ter me dado a “Juia” e a “Rafa” como presentes de vida, pela paciência (quase sempre, rs) e por ter me ajudado em digitação, na solução de problemas enquanto estava estudando (“*ain't no mountain high enough, ain't no valley low, ain't no river wide enough, baby if you need me you call me, no matter where you are, no matter how far, don't worry, baby, just call my name, I'll be there in a hurry*” - Nickolas Ashford e Valerie Simpsom, 1966).

Ao amigo irmão Ederson Valei, pelos apontamentos e sugestões. Sei que o quanto se sacrificou para me ajudar.

À Rafinha linda, que cuida dos meus bichinhos, que me fez companhia em algumas viagens, me ajudou a separar amostras e me emprestou seus olhinhos para enxergar as letras miúdas.

Ao mestre Prof. Dr. Dalmo Correa Filho, que me apontou os caminhos quando decidi fazer a jornada do Doutorado.

Aos Profs. Drs. Antônio Carlos Meneses, Virmondes Rodrigues Junior e Ivone Vieira Silva, que lutaram pela minha liberação junto à UFTM.

À ex-reitora Ana Lúcia Assis Simões, que assinou a portaria de minha liberação para estudos.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro, minha “gloriosa”, primeira e última casa; à Universidade de São Paulo, escola do meu coração, pela formação que me proporcionou nas residências médicas (pediatria e infectologia infantil), mestrado e doutorado, pois foi o marco diferencial na minha carreira.

A Luís de Paiva Silva e Carlos Bichuetti, que cuidaram da minha saúde mental e me ajudaram a encontrar o equilíbrio para enfrentar os desafios que a pós graduação me trouxe.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), que através do Projeto Regular (processo 18/00837-1, vigência de 01//2018 a 31/05/2020) e do Projeto Temático (processo 19/26119-0, vigência de 01/06/2021 a 31/05/2026) financiaram meu projeto de pesquisa e a Sra. Michele, que viabilizou a compra de todos os insumos necessários.

À CAPES - “O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

A todos os pacientes que concordaram em fazer parte dessa pesquisa, que estes resultados possam aliviar seus sofrimentos ou dos próximos que necessitarem.

Aos eternos mestres Prof(a)s. Dr(a)s. Maria Célia Cervi e Paulo Benedito Franco, exemplo de grandeza, bondade e amor ao paciente.

Ao professor Marcos Benfica, que sempre me socorre nos assuntos da química.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Takayainagui e a Dra. Tíssiana Marques de Haes, que disponibilizaram todas as amostras necessárias, bem como as técnicas de laboratório Maria José e Regina, separaram e armazenaram as amostras até a busca.

A todos professores que ministraram as disciplinas cursadas no doutorado, em especial Profs. Drs. Élcio Vianna, Marcelo Meneses, Andréia Cetlin, Victor Hugo Aquino e Diana Rassi, pelos conhecimentos transmitidos, por quem desenvolvi admiração.

Aos professores do Centro de Pesquisa em Virologia, Drs. Eurico Arruda Neto, Luís Lamberti e Benedito Antônio Lopes da Fonseca, pelos ensinamentos, pelo exemplo, pela acolhida, pelas contribuições e por cederem seus espaços de pesquisa quando necessitei.

Aos docentes que fizeram parte da banca de qualificação, pois muito contribuíram para meu trabalho com suas orientações.

Aos colegas do prédio que me acolheram, me ajudaram, me ensinaram conceitos básicos, me aconselharam quando necessitei, em especial Thays, Lucas, Roger, Juliana, Danilo Sposito, Ronaldo e Daniel. A todos os colegas do laboratório do Professor Tadeu, que me acolheram e me ensinaram as técnicas básicas de laboratório, em especial ao Danilo Machado, Angélica Silva (grande amiga que a pós graduação me trouxe), Marcílio Fumagali, Leonardo La Serra e Rafael Casarotti.

As Técnicas de laboratório Maria Lúcia e Andreia, do CPV; Lidiane e Leila, do laboratório de Virologia do HC-FMRP; e Lilian, do Hemocentro; que me transmitiram conhecimentos, me orientaram sobre as rotinas de laboratório, me emprestaram insumos quando necessitei e pela amizade a mim dedicada.

Às Sras. Sueli e Leila, que sempre viabilizaram toda a esterilização de material que precisei, à Adriana, que me auxiliou nas documentações e ofícios necessários, e ao Everton, que me contagiou com seu humor e alegria em muitos momentos de preocupação e de tristeza.

Ao Emerson, secretário da pós graduação e ao Helder, secretário da Clínica Médica, pessoas muito prestativas e zelosas que tanto me ajudaram.



À técnica especialista em laboratório Soraya Jabur Badra, todo agradecimento será pouco: me ensinou, aconselhou, ajudou, e muito mais, foi uma grande defensora, amiga e companheira nessa jornada, uma pequena de coração gigante.

E minha eterna gratidão a pessoas que foram cruciais para que este projeto pudesse se concretizar, sem estes, nada teria sido possível:

- Meu orientador, Prof. Dr. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo, por sua bondade, pois me aceitou como aluna antes mesmo de me conhecer, que orientou não só minha pesquisa, mas também meu caminho profissional, que além de virologia, me ensinou sobre música, cultura, arte; e é pra mim um exemplo de profissional e de indivíduo;

- Dra. Aparecida Yulie Yamamoto, que me acolheu em seu laboratório, me ensinou sobre as bases da PCR em tempo real, sobre a rotina de um laboratório de diagnóstico clínico, e me apontou uma nova direção quando a ideia original da pesquisa não se concretizou;

- À Profa. Dra. Simone Kashima Haddad, que me cedeu toda a infraestrutura e equipamentos necessários para realização dos testes, contribuiu com seus conhecimentos e orientações no projeto, na banca de qualificação e na escrita dos artigos científicos, e tornou-se para mim um exemplo a ser seguido;

- À Dra. Evandra Strazza Rodrigues, ser iluminado, que me acolheu, me guiou em todas os testes de PCR, verificou comigo resultados, ensinou muito sobre biologia molecular e dedicou seu precioso tempo a mim.

*“Fica sempre um pouco de perfume nas mãos que oferecem rosas, mãos que sabem ser generosas”* (irmã Judite Junqueira Vilela).

*Quem elegeu a busca  
não pode recusar a travessia.  
O correr da vida embrulha tudo.  
A vida é assim: esquenta e esfria,  
aperta e daí afrouxa, sossega  
e depois desinquieta.  
O que ela quer da gente é  
Coragem!*

João Guimarães Rosa  
Grande Sertão, Veredas, 1956

## RESUMO

OLIVEIRA CARDOSO, C. Diagnóstico etiológico em pacientes com infecção viral do sistema nervoso central, por PCR, no período de 2018 a 2022. Tese (Doutorado) Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Considerando que pouco se sabe sobre a etiologia de metade dos casos de meningoencefalite viral e tendo em vista a relevância clínica destas infecções, esta Tese visou a avaliar a etiologia de infecções virais no SNC, por reação em cadeia da polimerase (PCR) pesquisando por 28 patógenos, em 195 pacientes que frequentaram o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP), de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022. Fez-se a extração de DNA e RNA das amostras de LCR e para diagnóstico de vírus de RNA, fez-se a transcrição reversa (RT) do RNA, para obter DNA complementar (DNAC). Os extratos de ácidos nucleicos e DNAC foram submetidos a: PCR em tempo real (qPCR) com *kit* comercial para detecção de patógenos comuns de SNC; PCR convencional desenvolvido *in house* para detecção de flavivírus e alphavírus; qPCR, utilizando *kit* comercial para SARS-CoV-2. Pesquisa de JCV também foi incluída no estudo. Os resultados dos testes virológicos foram correlacionados a resultados de celularidade e bioquímica líquórica. Também, dados clínico-epidemiológicos de todos os pacientes foram analisados. Dos 195 pacientes com suspeita de infecção viral do SNC, foram encontrados vírus no líquido de 65 pacientes (33,3% dos casos). Esta positividade viral mostrou-se mais elevada que a observada em outros estudos. Os vírus encontrados no líquido foram HAdV=14(20,5%), EBV=12(17,5%), HHV7=11(16,2%), SARS-CoV-2=9(13,2%), VZV=5(7,4%), HSV1=4(5,9%), CMV=4(5,9%), JCV=4(5,9%), HHV6=2(3%). HEV, EB19 e DENV3 tiveram 1(1,5%) paciente infectado. Observou-se maior ocorrência de infecções virais no SNC de pacientes mais jovens, com 0 a 18 anos ( $p<0,002647$ ) e 19 a 35 anos ( $p<0,017061$ ). Também, a imunodepressão foi observada como um fator de risco para as infecções virais do SNC ( $p<0,00785$ ). Ainda, mostraram maior risco para infecção viral do SNC pacientes de atividade/ocupação no lar, em instituições, escolas, em privação de liberdade, ou aqueles que convivem sempre com as mesmas pessoas ( $p<0,0000593$ ). Interessantemente, observou-se correlação do diagnóstico viral com líquido de baixa celularidade ( $p<0,00908$ ). A positividade diagnóstica das infecções virais de SNC pareceu ser fortemente influenciada pela variedade de vírus pesquisados o que recomenda uma ampliação no número de patógenos que devem ser testados. Também, os resultados sugerem que possa estar havendo uma mudança no perfil etiológico das infecções virais do SNC em nosso meio.

**Palavras chave:** infecções virais. Sistema Nervoso Central. Meningoencefalites virais. Herpesvirus. SARS-Cov-2. Adenovírus. Vírus encefalitogênicos.

## ABSTRACT

OLIVEIRA CARDOSO, C. Etiologic diagnosis in patients with viral infection of central nervous system, by PCR, from 2018 to 2022. Tese (Doutorado) Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Considering that little is known about the etiology of half of the cases of viral meningoencephalitis and given the clinical relevance of these infections, this thesis aimed to evaluate the etiology of viral infections in the CNS through polymerase chain reaction (PCR) testing for 28 pathogens in 195 patients who attended the Ribeirão Preto Medical School Hospital (HCFMRP/USP) from January 1, 2018, to December 31, 2022. DNA and RNA were extracted from cerebrospinal fluid (CSF) samples, and for the diagnosis of RNA viruses, reverse transcription (RT) of RNA was performed to obtain complementary DNA (cDNA). Nucleic acid extracts and cDNA were subjected to the following tests: Real-time polymerase chain reaction (qPCR) using a commercial kit for the detection of common CNS pathogens; In-house developed conventional PCR for the detection of flaviviruses and alphaviruses; qPCR using a commercial kit for SARS-CoV-2 detection; Investigation of JC virus (JCV). The results of virological tests were correlated with cell counts and cerebrospinal fluid biochemistry. Additionally, clinical and epidemiological data of all patients were collected. Among the 195 patients with suspected viral CNS infections, viruses were found in the cerebrospinal fluid of 65 patients (33.3% of cases). This viral positivity was higher than that observed in other studies. The viruses found in the cerebrospinal fluid were: HAdV = 14(20.5%), EBV = 12(17.5%), HHV7 = 11(16.2%), SARS-CoV-2 = 9(13.2%), VZV = 5(7.4%), HSV1 = 4(5.9%), CMV = 4(5.9%), JCV = 4(5.9%), HHV6 = 2(3%), HEV, EB19, and DENV3 each had 1(1.5%) infected patient. A higher occurrence of viral CNS infections was observed in younger patients, aged 0 to 18 years ( $p < 0.002647$ ), and 19 to 35 years ( $p < 0.017061$ ). Immunodepression was also observed as a risk factor for viral CNS infections ( $p < 0.00785$ ). Furthermore, individuals engaged in home-based activities, institutions, schools, detention facilities, or those who consistently interacted with the same people were at a higher risk of CNS viral infections ( $p < 0.0000593$ ). Interestingly, a correlation was observed between viral diagnosis and cerebrospinal fluid with low cellularity ( $p < 0.00908$ ).

**Keywords:** Viral infections. Central nervous System. Viral meningoencephalitis. Herpesvirus. SARS-CoV-2. Adenovirus. Encephalitic Viruses.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Imagem microscópica de um caso de poliomielite.....	21
Figura 2- Imagem macroscópica de um caso de meningite .....	22
Figura 3-Imagem macroscópica de um caso de encefalite herpética .....	22
Figura 4- Barreiras que protegem o sistema nervoso.....	24
Figura 5- Provável origem evolucionária do SARS-CoV-2.....	37
Figura 6- Imagens de RMN de encefalite herpética .....	51
Figura 7- Imagens de RMN de meningite .....	51
Figura 8- Pacientes provenientes da DRS-XIII .....	62
Figura 9- Procedência de pacientes de outras cidades do estado de São Paulo.....	63
Figura 10- Procedência de pacientes de outros estados brasileiros .....	63

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Número de casos suspeitos de infecção viral do SNC, segundo mês e ano .....	65
Gráfico 2- – Patógenos encontrados nas amostras líquóricas .....	66
Gráfico 3- Vírus detectados e temperatura média mensal* de 2018 a 2022.....	67
Gráfico 4- Vírus detectados e média pluviométrica* mensal de 2018 a 2022.....	67
Gráfico 5- Atividade profissional dos pacientes com infecção viral do SNC .....	69
Gráfico 6- Sinais e sintomas presentes nos pacientes com infecção viral do SNC .....	69
Gráfico 7- Correlação entre celularidade líquórica e infecção viral .....	70
Gráfico 8- Detecção de HAdV em amostras líquóricas de 2018 a 2022 .....	99
Gráfico 9- Detecção de EBV em amostras líquóricas, segundo mês e ano .....	99
Gráfico 10- Detecção de HHV7 em amostras líquóricas, segundo mês e ano .....	99
Gráfico 11- Detecção de SARS-CoV-2 em amostras líquóricas, segundo mês e ano .....	100

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Etiologia provável das doenças do SNC em pacientes com LCR linfomonocitário.....	68
Tabela 2- Caracterização dos pacientes com infecção viral do SNC quanto a sexo e idade .....	68
Tabela 3- Evolução clínica dos pacientes segundo o diagnóstico de infecção viral do SNC .....	70
Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos líquóricos entre os pacientes.....	71
Tabela 5- - Correlação entre vírus detectados, diagnóstico sintromico e parâmetros clínicos/líquóricos .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2:	Receptor da enzima conversora de angiotensina 2
AURAV:	Vírus Aurá
AVC:	Acidente vascular cerebral
BHE:	Barreira hematoencefálica
BHL:	Barreira hemato-liquórica
BOG:	Bandas oligoclonais
CHIKV:	Vírus Chikungunya
CMV:	Citomegalovírus
CoV:	Coronavírus
COVID-19:	Doença causada pelo coronavírus de 2019
CPV:	Centro de Pesquisa em Virologia
DA:	Doença de Alzheimer
DENV:	Vírus da dengue
DEPC:	Água livre de nucleotídeos
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
DNAc:	DNA complementar
DP:	Doença de Parkinson
DRS-XIII:	Divisão Regional de Saúde XIII
EB19:	Parvovírus B19
EBV:	Vírus Epstein Barr
EEEV:	Vírus da encefalite equina do Leste
EEG:	Eletroencefalograma
ELPTX:	Encefalite límbica pós transplante
EM:	Esclerose múltipla
FA:	Febre amarela
FDA:	Food and Drug Administration
HAdV:	Adenovírus humano
HAS:	Hipertensão arterial sistêmica
HCoV:	Coronavírus humano
HCFMRP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HEV:	Enterovírus humano



HHV6:	Vírus herpes humano tipo 6
HHV7:	Vírus herpes humano tipo 7
HIV:	Vírus da Imunodeficiência humana
HPeV:	Paraechovírus humano
HSV1:	Vírus herpes simples tipo 1
HSV2:	Vírus herpes simples tipo 2
IAM:	Infarto agudo do miocárdio
IgEV:	Imunoglobulina humana endovenosa
IR:	Insuficiência renal
ITU:	Infecção do trato urinário
JCV:	Vírus JC
JEV:	Vírus da encefalite japonesa
LCR:	Líquido cefalorraquidiano
LEMP:	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LLA:	Leucemia linfóide aguda
LMA:	Leucemia mielóide aguda
MAYV:	Vírus Mayaro
MERS-CoV:	Coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio
MOG:	Glicoproteína de mielina/oligodendrócito
NH:	Não Hodgkin
NK:	Células natural killers
NGS:	Sequenciamento de nova geração
NMOSD:	Neuromielite óptica aguda e disseminada
ONNV:	Vírus O' nyong-nyong
PCR:	Reação em cadeia da polimerase
qPCR:	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
QT:	Quimioterapia
RMN:	Ressonância nuclear magnética
RNA:	Ácido ribonucleico
RNase:	Enzima que degrada ácido ribonucleico
RRV:	Vírus Ross River (do rio Ross)
RT:	Transcrição reversa
SARS-CoV:	Coronavírus da síndrome da angústia respiratória aguda grave
SFV:	Vírus da Floresta de Semlick

SGB:	Síndrome de Guillain-Barré
SIDA:	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC:	Sistema nervoso central
TARV:	Terapia antirretroviral para tratamento do HIV
TCE:	Traumatismo crânio-encefálico
TDAH:	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TMO:	Transplante de medula óssea
TOD:	Transtorno opositor desafiador
TX:	Transplante
UDI:	Usuário de drogas ilícitas/proibidas
USP:	Universidade de São Paulo
VEEV:	Vírus da encefalite equina venezuelana
VZV:	Vírus varicela zoster
WEEV:	Vírus da encefalite equina do Oeste
WNV:	Vírus do oeste do Nilo
YFV:	Vírus da febre amarela
ZIKV:	Vírus Zika

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	21
1.1 Patogênese das meningoencefalites virais	23
1.2 Etiologia das meningoencefalites virais	24
1.2.1 Herpesvírus humanos 1 e 2 (HSV1 e HSV2)	25
1.2.2 Herpesvírus humano 3 ou vírus Varicela Zoster (VZV)	27
1.2.3 Herpesvírus humano 4 ou vírus Epstein Barr (EBV)	28
1.2.4 Herpesvírus humano 5 ou citomegalovírus (CMV)	30
1.2.5 Herpesvírus humano 6 (HHV6)	32
1.2.6 Herpesvírus humano 7 (HHV7)	34
1.2.7 Vírus da síndrome da angústia respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)	36
1.2.8 Enterovírus humano (HEV)	39
1.2.9 Parvovírus humano (HPeV)	41
1.2.10 Poliomavírus JC (JCV)	42
1.2.11 Parvovírus B19 (EB19)	43
1.2.12 Adenovírus humano (HAdV)	45
1.2.13 Arboviroses: alfavírus	46
1.2.14 Arboviroses: Flavivírus	48
1.3 Diagnóstico das meningoencefalites virais	50
1.3.1 História clínica	50
1.3.2 Exames neurológicos complementares	50
1.3.3 Análise do LCR	51
1.4 Epidemiologia das meningoencefalites virais	52
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	54
<b>3 OBJETIVOS</b>	55
3.1 Objetivo geral	55
3.2 Objetivos específicos	55
<b>4 METODOLOGIA</b>	56
4.1 Local de estudo	56
4.2 Amostras de LCR	56
4.3 Testes diagnósticos (desenho experimental)	57
4.3.1 Extração de DNA/RNA	57
4.3.2 Transcrição reversa	58
4.3.3 qPCR para detecção de patógenos comuns do SNC	58
4.3.4 PCR para detecção de flavivírus e alfavírus	58
4.3.5 qPCR para detecção de SARS-CoV-2	59

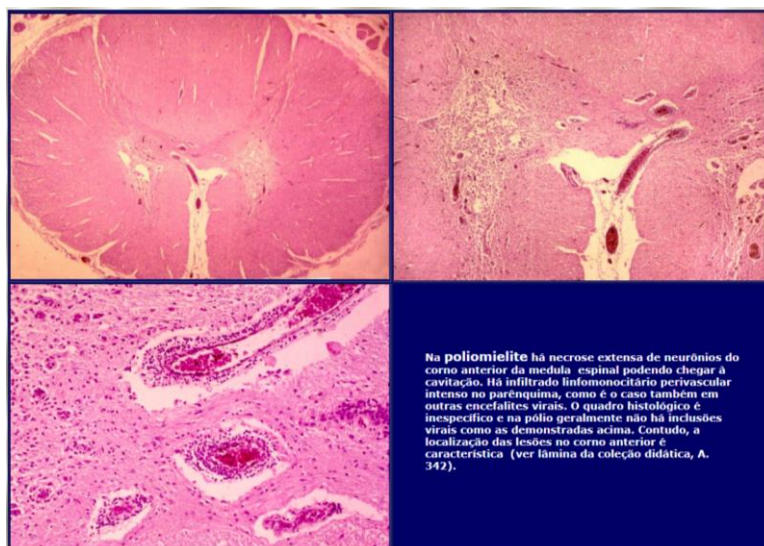
4.4 Análise de prontuários.....	59
4.5 Análise de dados.....	61
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>62</b>
5.1 Características dos pacientes estudados.....	62
5.2 Resultados dos exames líquóricos e dos exames de imagem analisados.....	64
5.3 Resultados dos testes diagnósticos para vírus infectantes no LCR .....	66
5.5 Correlação entre vírus detectados no LCR e diagnóstico sintrômico dos pacientes .....	71
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>84</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE A - Detecção de HAdV, EBV, HHV7 e SARS-CoV-2, segundo mês e ano .....</b>	<b>99</b>
<b>APÊNDICE B- Dados Amostrais.....</b>	<b>101</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) constitui manifestação incomum das infecções virais e emergência médica (STEINER et al., 2010). Em alguns casos, o acometimento do SNC é parte da infecção viral, em outros constitui uma complicação clínica, e há vírus que atingem exclusivamente esta região (WHITLEY; GNANN, 2002). As infecções virais do SNC podem se manifestar com um espectro contínuo de sintomas, porém são classificadas de acordo com a região mais afetada: meningite (meninges), encefalites (parênquima cerebral), mielites (coluna espinhal), radiculite (nervos dorsais) e neurites (nervos periféricos), sendo as duas primeiras mais frequentes (RICE, 2009). O envolvimento do parênquima cerebral tem como consequência alta mortalidade ou sequelas que persistem a longo prazo (RICE, 2009).

As mielites são clinicamente caracterizadas por paresia de extremidades, incontinência urinária e déficit de sensibilidade (STUDAHL et al., 2013).

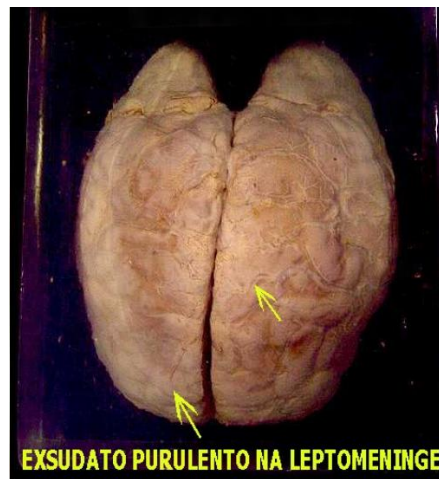
Figura 1- Imagem microscópica de um caso de poliomielite



Fonte: (QUEIROZ; PAES, 2006)

As meningites apresentam-se clinicamente com a tríade clássica de sintomas agudos: febre, cefaleia e irritação meníngea (rigidez de nuca, fotofobia e sinal de Kernig). O termo “meningite asséptica” é utilizado para descrever a entidade clínica típica de meningite em pacientes cujo exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta-se negativo para bactérias (STUDAHL et al., 2013).

Figura 2- Imagem macroscópica de um caso de meningite

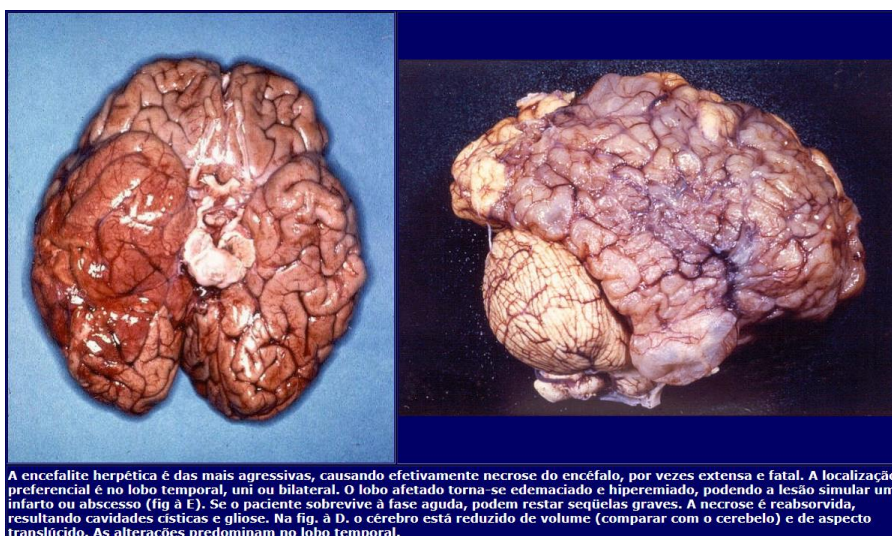


Fonte: (QUEIROZ; PAES, 2006)

As encefalites, por sua vez, são clinicamente caracterizadas por febre, cefaleia, alteração do nível de consciência ou disfunção cerebral em uma das quatro categorias:

- a) cognitiva: perda de memória, da fala, ou orientação espacial / temporal;
- b) comportamental: alucinações, psicose, alteração de personalidade;
- c) focal: anosmia, disfasia, hemiparesia;
- d) convulsões (STEINER et al., 2010).

Figura 3-Imagem macroscópica de um caso de encefalite herpética



Fonte: (QUEIROZ; PAES, 2006).

Em revisão da literatura é comum o uso do termo “meningoencefalite” de forma genérica para descrever processos infecciosos do SNC, uma vez que é comum o envolvimento de mais de uma estrutura durante a doença (WHITLEY; GNANN, 2002).

### 1.1 Patogênese das meningoencefalites virais

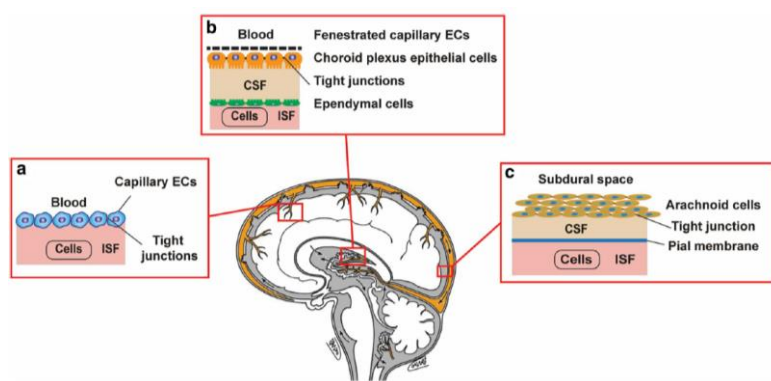
Há 3 interfaces biológicas que separam o sistema nervoso do sangue e do resto do corpo: a) a barreira hemato-liquórica (BHL), formada pelas células do plexo coróide. Além de produzir a maior parte do LCR, regulam a passagem de substâncias para o SNC e abrigam células imunes que fazem a vigilância local (THOMPSON; BRISSETTE; WATT, 2022);

b) a barreira hematoencefálica (BHE), é formada pelas células endoteliais das paredes dos capilares que penetram o cérebro e a medula espinhal. Ela regula a difusão iônica, de neurotransmissores e de macromoléculas; restringe a passagem de proteínas plasmáticas e controla a contínua entrada de oxigênio e saída de dióxido de carbono. Algumas células mononucleares, ocasionalmente, podem chegar ao SNC por via transcelular ou paracelular, transformando-se então em células gliais (DANEMAN; PRAT, 2015);

c) a barreira aracnóide, literalmente “sela” o sistema nervoso; por não ser vascularizada, não permite trocas com o meio externo, podendo ser modulada de forma fisiológica e alterada patologicamente (ABBOTT et al., 2010).

A quebra de barreira leva ao extravasamento de células imunes, altera o fluxo iônico e de macromoléculas, levando a disfunção ou degeneração neuronal. Assim, qualquer patógeno que consiga atravessar estas barreiras pode lesar diretamente o parênquima cerebral ou indiretamente, pela indução de resposta inflamatória (THOMPSON; BRISSETTE; WATT, 2022).

Figura 4- Barreiras que protegem o sistema nervoso



a- BHE; b-BHL; c- barreira aracnóide. Fonte: (KADRY; NOORANI; CUCULLO, 2020)

A infecção do SNC pode ocorrer por via hematogênica ou neuronal.

A via hematogênica pode permitir a quebra destas barreiras devido ao infiltrado inflamatório perivascular e transferência passiva do vírus por junções pinocíticas do plexo coróide. Os vírus podem também ser transportados dentro de células do sistema imune, num fenômeno conhecido como cavalo de Tróia (“Trojan horse”). Isto ocorre, por exemplo, com o vírus Epstein-Barr (RICE, 2009).

Por via neuronal, os vírus podem ser transportados de forma retrógrada axoplasmática, como ocorre com o vírus da raiva. Outras rotas neuronais incluem a transmissão célula a célula, como ocorre com o vírus herpes simples no trato olfatório (WHITLEY; GNANN, 2002).

## 1.2 Etiologia das meningoencefalites virais

### Herpesvírus Humanos

A família *Herpesviridae* inclui mais de 200 espécies, porém somente 9 delas acometem seres humanos. O termo herpes, significando “horripilante”, foi utilizado pela primeira vez por Sócrates, ao descrever as lesões de pele características. Os vírus do herpes possuem DNA de fita dupla, linear, e medem de 120 a 260nm. O capsídeo viral é icosaédrico, com orifícios em seu maior eixo, que serve para a liberação do genoma viral. O tegumento viral envolve o capsídeo e possui natureza proteica, sendo derivado do aparelho de Golgi, sua espessura depende da origem da célula hospedeira. A função do tegumento é ativar a célula recém infectada desviando o uso de sua maquinaria para atender às necessidades virais. A



transcrição, a replicação viral e a montagem do capsídeo ocorrem no núcleo, enquanto que o tegumento e o envelope são adquiridos no citoplasma (PELLETT; ROIZMAN, 2013a).

### 1.2.1 Herpesvírus humanos 1 e 2 (HSV1 e HSV2)

As primeiras descrições de encefalite herpética ocorreram em 1926, porém o isolamento viral só foi possível na década de 40. Na década de 50, descobriu-se que haviam duas espécies, sendo então denominados herpes simples 1 e 2 respectivamente (WHITLEY, 2014).

HSV1 e HSV2 estão presentes em cerca de 90% de toda a população mundial, sendo o ser humano o único hospedeiro natural. Embora compartilhem 70% de homologia genética, as diferenças clínicas e epidemiológicas entre estes vírus são bastante distintas. O HSV1 é mais prevalente, sem distinção de idade ou sexo, enquanto o HSV2 é mais descrito em mulheres (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016; WHITLEY, 2014), e seus episódios de reativação são associados a menor duração e menor número de lesões, quando estas ocorrem (WHITLEY, 2014). Embora o HSV1 tenha sido associado às encefalites e o HSV2 às meningites, estudos recentes tem demonstrado que ambos são causadores de encefalites, sendo o primeiro mais frequente (MOON et al., 2014).

A encefalite herpética ocorre com 1 caso/250.000/pessoas/ano; e corresponde a aproximadamente 20% das infecções virais do SNC (WHITLEY, 2014). Cerca de um terço dos casos de encefalite herpética ocorrem em indivíduos menores de 3 anos e metade em indivíduos maiores que 50 anos; sendo esta faixa etária mais comum em países desenvolvidos e aquela nos países em desenvolvimento (WHITLEY, 2014). A encefalite herpética é mais comum em mulheres (86%) do que em homens (JARRIN et al., 2016). A meningoencefalite pode ocorrer concomitante com a lesão primária ou na reativação da virose (WHITLEY, 2014).

Após replicação inicial, o vírus é transportado para neurônios sensoriais onde estabelece latência, ou mantém seu transporte via axonal até o SNC (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016; PIRET; BOIVIN, 2020). Em pacientes com lesões orais, o vírus permanece latente em gânglio trigeminal ou dissemina-se a partir do nervo olfatório. Nas lesões genitais, o vírus permanece latente em gânglio sacral (STEINER et al., 2010; WHITLEY, 2014). O bulbo olfatório conecta-se diretamente aos lobos temporais e o nervo trigeminal inerva meninges e região orbito-frontal e mesiotemporal, regiões mais afetadas

pelos HSV. O acesso ao SNC também pode ocorrer por via hematogênica (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016).

O dano cerebral na encefalite herpética ocorre tanto por ação citolítica viral quanto pela resposta inflamatória do hospedeiro (LIU et al., 2019). Neonatos e crianças geralmente apresentam acometimento cerebral difuso (PIRET; BOIVIN, 2020), enquanto adultos apresentam processo inflamatório, congestão e hemorragia em região temporal (usualmente assimétrica) e acometimento adjacente das meninges e do sistema límbico (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016; PIRET; BOIVIN, 2020). Microscopicamente, observa-se que as lesões vão além daquelas delimitadas radiologicamente, apresentando congestão perivascular e infiltrado mononuclear com hemorragia satélite. Em 50% dos casos observam-se as inclusões intranucleares típicas dos HSV (WHITLEY, 2014).

Em adultos, a encefalite manifesta-se com alteração de consciência e de comportamento, alterações focais no eletroencefalograma (EEG) e nos exames de imagem; LCR com aumento de células linfomononucleares e proteínas (há casos em que o LCR se apresenta normal). Outras alterações clínicas incluem convulsões, febre, desorientação, alterações focais, cefaleia e náuseas. Alguns tem pródromos respiratórios inespecíficos; e as lesões de pele podem estar ou não presentes (KAELEY, 2016; MOON et al., 2014).

Nos neonatos a infecção pode ser adquirida por via transplacentária ou por contato direto com o canal do parto. O vírus se dissemina por via hematogênica, e a criança pode apresentar doença generalizada, atingindo pulmões, laringe, adrenais, pâncreas, trato gastrointestinal e SNC. A lesão cutânea ocorre em 20% dos casos. Nos neonatos a infecção herpética pode produzir irritabilidade, convulsão, anorexia, letargia, desconforto respiratório, sangramento e choque. Outros sinais neurológicos incluem coriorretinite, atrofia óptica, encefalomalácia, hemorragia intracraniana, hidranencefalia e lesões multicísticas cerebrais (PIRET; BOIVIN, 2020; WHITLEY, 2014).

O diagnóstico de encefalite herpética costuma ser feito associando-se as manifestações clínicas com as alterações líquóricas, achados de EEG e de imagem. A reação em cadeia da polimerase (PCR) no LCR é o padrão ouro para confirmar a etiologia, sendo positiva em 94 – 98% dos casos. A viremia persistente, por mais de uma semana, está relacionada a pior prognóstico (JARRIN et al., 2016; STUDAHL et al., 2013).

Ainda que o aciclovir seja utilizado para tratamento das encefalites herpéticas, o êxito letal ocorre em cerca de 20 a 30% dos indivíduos tratados, e cerca de 65% dos sobreviventes permanecem com algum tipo de sequela por pelo menos um ano após a infecção. Nos indivíduos não tratados, a letalidade alcança 70%. Nas crianças pequenas, o dano

neuroológico é progressivo mesmo após o *clearance* viral e 50% evoluem com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e déficit de aprendizado a longo prazo. Já a maioria dos portadores de meningite recupera-se sem sequelas, mesmo quando não são tratados. (LIU et al., 2019; PIRET; BOIVIN, 2020; WHITLEY, 2014).

### 1.2.2 Herpesvírus humano 3 ou vírus Varicela Zoster (VZV)

O VZV tem sido descrito como a segunda causa de meningite e também de encefalite tanto em adultos como em crianças (GRAHN; STUDAHL, 2015). Está também associado a cerebelite, mielite, arterite de células gigantes, aortite, acidente vascular cerebral (AVC), dissecação arterial e aneurismas cerebrais, paralisia facial, Síndrome de Ramsay-Hunt e vasculopatia amiloidóide (CORTI; VILLAFANE; CORREA, 2021; GRAHN; STUDAHL, 2015). As manifestações neurológicas podem ocorrer tanto na presença quanto na ausência de lesões cutâneas (REIZINE et al., 2020). Ihekwaba et al (2008) encontraram lesão de pele concomitante com o quadro neurológico em 7 de 8 pacientes com PCR positivo no LCR para VZV, enquanto Han et al (2016) descreveram que 84% dos pacientes analisados apresentaram “*zoster sine herpette*” (quadro neurológico que surge em semanas a meses após o quadro de herpes zoster).

As complicações neurológicas em adultos pelo VZV incidem em 0,5 a 11,5% das amostras testadas, enquanto que em crianças a incidência é de 1,5 casos/1.000 (GRAHN; STUDAHL, 2015; VÁZQUEZ et al., 2017). Estudos observacionais retrospectivos indicam que 4,6% dos casos de varicela e 5,4% dos casos de herpes zoster evoluíram com complicações de SNC (VÁZQUEZ et al., 2017) sendo que as meningites foram mais comuns em pacientes jovens (<38 anos) e as encefalites foram mais comuns nos mais velhos (> 72 anos) (LE BOT et al., 2021).

Uma vez que cerca de 90% da população já apresentou contato com o VZV e que a neuroinfecção nem sempre é acompanhada de lesão cutânea, é importante considerá-lo como agente etiológico diferencial nestes casos (GRAHN; STUDAHL, 2015).

Após a infecção primária, o vírus permanece latente em gânglios dorsais e glândulas adrenais; chega ao SNC por transporte retrógrado via gânglio trigeminal ou via nervo oftálmico. Pode ocorrer também o transporte viral dentro de células T através de vasos inervados por fibras aferentes infectadas (GRAHN; STUDAHL, 2015).

Os quadros de encefalite cursam com confusão mental, alteração de marcha, alterações comportamentais e cefaleia. Aproximadamente 1/3 dos pacientes acometidos são

imunodeprimidos e a letalidade atinge 20%. As alterações de imagem são observadas no tronco cerebral e em estruturas profundas, compatíveis com vasculite, hemorragia cerebral, dissecação de vasos, aneurismas, trombozes e estreitamentos arteriais atípicos (NAGEL; NIEMEYER; BUBAK, 2020).

Quanto às meningites, estas são mais comuns em jovens e costumam cursar com evolução benigna (HAN et al., 2016). As cerebelites são mais comuns em crianças com varicela e cursam com alterações de equilíbrio, disartria, nistagmo, cefaleia e vômitos. Déficit auditivo e alterações comportamentais podem ser observadas após resolução do quadro agudo (NAGEL; NIEMEYER; BUBAK, 2020).

As mielites resultam da invasão da medula espinhal, com consequente infarto neuronal, levando à paraparesia espástica, alteração esfíncteriana e de sensorio (nível depende da distribuição dos neurônios infectados). Os imunodeprimidos são mais afetados e cursam com pior prognóstico (GRAHN; STUDAHL, 2015; NAGEL; NIEMEYER; BUBAK, 2020).

O VZV pode infectar a camada adventícia dos vasos cerebrais, os fibroblastos locais recrutam então células inflamatórias que se diferenciam em miofibroblastos, com ativação celular e apoptose, trombose vascular e secreção de substâncias amiloidogênicas (NAGEL; NIEMEYER; BUBAK, 2020). Estudos associam maior risco de AVC após herpes zoster, manifestando-se até 1 ano após a erupção cutânea. Aneurismas cerebrais, dissecações de paredes arteriais cerebrais também podem ocorrer por ação viral direta (LE BOT et al., 2021; STUDAHL et al., 2013).

O LCR pode ser normal ou apresentar pleocitose mononuclear; as imagens mostram alterações isquêmicas ou hemorrágicas e quebra de barreira. A confirmação da neuroinfecção ocorre pela detecção do VZV no LCR ou documentação da produção intratecal de anticorpos contra o patógeno (GRAHN; STUDAHL, 2015; NAGEL; NIEMEYER; BUBAK, 2020).

O tratamento consiste no uso do aciclovir associado a corticosteróide nos primeiros 5 dias. Estão disponíveis vacinas tanto para prevenção da varicela quanto para prevenção do herpes zoster; embora estas vacinas tenham sido eficazes em reduzir os índices da doença típica, sua eficácia na prevenção das complicações neurológicas pelo VZV ainda carecem de estudos (GRAHN; STUDAHL, 2015; NAGEL; NIEMEYER; BUBAK, 2020).

### 1.2.3 Herpesvírus humano 4 ou vírus Epstein Barr (EBV)

Quando comparado ao HSV e ao VZV, a frequência das meningoencefalites pelo EBV é pouco comum (HAN et al., 2016; STUDAHL et al., 2013): as complicações neurológicas causadas pelo EBV correspondem a 0,5% dos casos, sendo mais comuns na doença aguda.

O EBV infecta linfócitos B e células epiteliais, podendo permanecer em estado latente ou em replicação lítica, sendo que em cada um ocorrem expressões gênicas distintas. Durante a latência, as proteínas transcritas inibem a apoptose e a resposta imune do hospedeiro (ZHANG et al., 2022a).

Há 4 mecanismos pelos quais o EBV causa doença no SNC:

- a) por invasão direta do SNC, sem doença sistêmica associada;
- b) associada a doença primária, com quebra de BHE, lesão neuronal e inflamação;
- c) por reativação de infecção latente, mediada pelas proteínas virais BZLF1 e BRLF1, que deflagram o ciclo lítico viral em linfócitos B infectados previamente transportados ao SNC;
- d) causando doença imuno-mediada: alguns antígenos virais apresentam semelhança com glicoproteínas neuronais, levando a resposta imune a interagir com a autoantígenos, causando dano imunológico ao hospedeiro (CHENG et al., 2020; ZHANG et al., 2022a).

O EBV está associado a uma grande variedade de doenças no SNC como encefalites, meningites, encefalomiélites, paralisias agudas, paralisias faciais, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neurites, radiculopatias, síndrome da fadiga crônica e mielites. Também parece influenciar na patogênese da ataxia cerebelar e tumores do SNC (ARIZA, 2021; CHENG et al., 2020; PORTEGIES; CORSSMIT, NOORTJE, 2000; VERONI; ALOISI, 2021; ZHANG et al., 2022a).

A encefalite é o resultado mais comum da invasão direta do SNC pelo EBV. Surge 1 a 3 semanas após o quadro clínico de mononucleose, ou pode ser a única manifestação do EBV. Cursa com febre, cefaleia, alteração de consciência, de comportamento, sinais de hipertensão intracraniana e déficits focais (CHENG et al., 2020; PORTEGIES; CORSSMIT, NOORTJE, 2000; ZHANG et al., 2022a).

As meningites são em geral resultado da reativação viral, podendo apresentar-se com as manifestações clínicas típicas ou com sinais de hemorragia intracraniana (ZHANG et al., 2022a).

A encefalomielite difusa aguda é um processo inflamatório desmielinizante de substância branca, predominante em cérebro, medula espinhal, gânglios da base, tálamo e tronco. Apresenta-se com paresia, alteração esfinteriana, paralisia de diafragma e

paraplegia. Também pode cursar com neuromielite óptica associada ou isolada. A doença pode ocorrer por invasão direta no SNC ou na forma imuno-mediada, onde o EBV deflagra produção de anticorpo anti-oligodendrócito tipo 1 (anti-MOG) (PORTEGIES; CORSSMIT, NOORTJE, 2000; ZHANG et al., 2022a).

A ataxia cerebelar manifesta-se com febre, ataxia de tronco, nistagmo, tremor, cefaleia e alteração de consciência. Bandas oligoclonais (BOC) de anticorpos contra o capsídeo viral podem ser detectadas no LCR (ZHANG et al., 2022a).

Doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e esclerose múltipla (EM) são multifatoriais, porém o EBV possui papel no seu desenvolvimento.

Na DA, células linfoblásticas imortalizadas pelo EBV expressam citocinas que se agregam às proteínas  $\beta$ - amiloide e tau, desenvolvendo a doença. Níveis de anticorpos IgG contra o EBV estão associados à velocidade da progressão da doença, e a infecção prévia pelo EBV é uma condição necessária para o desenvolvimento da DA (ZHANG et al., 2022a).

Na DP, anticorpos anti-EBV podem interagir com a proteína alfa-sinucleína de neurônios dopaminérgicos formando as vesículas de Lewis, característica da doença (ZHANG et al., 2022a).

Na EM a proteína viral EBV-EBNA1 tem papel na patogênese da doença, e induz a produção de BOC no LCR, em sinergismo com o HLA-DRB1\*1501 (expresso na doença). O EBV também reativa retrovírus endógenos e induz a produção de RNAs não codificantes, que promovem o desenvolvimento da EM. Ainda, o EBV está associado ao linfoma primário de SNC e ao glioblastoma; RNAs não codificantes e proteínas induzem proliferação e diferenciação celular e inibem a apoptose (ZHANG et al., 2022a).

O diagnóstico das infecções causadas pelo EBV é realizado pela associação clínico-patológica, incluindo exames de imagem e de LCR. Este pode mostrar pleocitose, atipia linfocitária e proteínas discretamente aumentadas ou normais. O diagnóstico é confirmado pela produção intratecal de anti-EBV ou pela detecção do patógeno.

As opções terapêuticas ainda são escassas; o uso de imunoglobulina humana endovenosa (IgEV), do ácido valpróico e de alguns antivirais já foram utilizados, mas os resultados são controversos.

#### 1.2.4 Herpesvírus humano 5 ou citomegalovírus (CMV)

Com o aumento de pessoas imunodeprimidas, o CMV assumiu importante papel como agente etiológico de encefalites e meningites neste grupo, porém pessoas imunocompetentes também estão predispostas a estas manifestações (TSELIS, 2014).

Cerca de 85% das infecções graves por CMV ocorrem em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), 12% em outras formas de imunodepressão e 3% em imunocompetentes (GUO; JIANG, 2019).

O CMV tem tropismo por fibroblastos, células epiteliais e endoteliais, musculatura lisa, células pluripotentes e neurônios (TSELIS, 2014). Assim com os outros herpes humanos, o CMV apresenta os ciclos lítico e latente; e já na infecção primária progênes virais podem seguir caminhos distintos (GUO; JIANG, 2019). O ciclo replicativo do CMV ocorre em 3 fases: uma imediatamente após a entrada do vírus (IE), quando a expressão gênica é direcionada para controlar a maquinaria celular; uma fase precoce (E), em que o CMV replica seu DNA; e finalmente, ocorre a fase tardia (L), quando há síntese de proteínas estruturais e não estruturais (TSELIS, 2014). No ciclo latente, o vírus mantém o DNA em sua forma circular após a fase IE. As células mielóides pluripotentes e endoteliais constituem os maiores reservatórios do CMV em seu estado latente (GUO; JIANG, 2019).

Nos imunocompetentes, a infecção pelo CMV é frequentemente assintomática ou cursa com quadro semelhante ao de outras viroses, com febre, mal estar, fadiga, sudorese, faringite; e nas crianças, hepatite. Assim como na mononucleose, pode ocorrer atipia linfocitária (RENARD et al., 2016). O SNC é o segundo alvo mais frequente nas formas graves da doença (CAMARGO; KOMANDURI, 2017) ocorrendo em ordem decrescente: meningite, encefalite, mielite, paralisia de nervos cranianos e mielorradiculopatia. Nas meningoencefalites, febre, convulsão, letargia, déficits neurológicos focais, alteração de consciência e fraqueza estão presentes (GUO; JIANG, 2019); pode haver acometimento de lobo frontal como nos casos de HSV e déficits paroxísticos: quando o paciente apresenta um déficit específico, recupera-se espontaneamente; dias após surgem outros déficits ou até o mesmo déficit anterior novamente (TSELIS, 2014). Não há anormalidades em exames de imagens, apenas ocasionalmente surgem sinais de atrofia cortical e ventriculomegalia (CAMARGO; KOMANDURI, 2017). O LCR pode estar normal ou apresentar pleocitose discreta, hipoglicorraquia e hiperproteínoorraquia. A PCR no LCR é o método mais sensível e específico para o diagnóstico etiológico (CAMARGO; KOMANDURI, 2017; GUO; JIANG, 2019; RAFAILIDIS et al., 2008).

Em pessoas com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), a infecção do SNC pelo CMV pode levar à demência progressiva, alterações

comportamentais, isolamento social, tremores e alteração de afeto. A manifestação que se tornou conhecida como “demência pelo HIV”, muitas vezes mostra achados de autópsia confirmando ser encefalite pelo CMV, e nódulos microgliais foram descritos em todos os casos (TSELIS, 2014). A sequência DWI na ressonância nuclear magnética (RMN) pode demonstrar alterações puntiformes compatíveis com estes nódulos microgliais (RENARD et al., 2016). São descritos casos de ventrículoencefalites em pessoas com SIDA, onde o envolvimento ependimário está associado à perda cognitiva progressiva, paralisia facial, nistagmo e desvio do olhar conjugado. A RMN apresenta atrofia cortical e ventriculomegalia. Pacientes com SIDA apresentam maior pleocitose no LCR e a carga viral do CMV correlaciona-se com a magnitude da doença (TSELIS, 2014).

Em pacientes transplantados ou em tratamento quimioterápico, ventrículoencefalites são descritas, muitas vezes causadas por cepas resistentes aos antivirais (CHEN; WANG; CHEN, 2019). Em outros casos de imunodepressão, são descritos quadros de encefalite, encefalomielite, retinite e lesões cerebelares pelo CMV (PAVICIC IVELJA et al., 2021a).

O ganciclovir e o foscarnet são as drogas de eleição para tratamento de infecções pelo CMV em imunodeprimidos, porém suas toxicidades e efeitos indutores de resistência são comuns (CAMARGO; KOMANDURI, 2017; CHEN; WANG; CHEN, 2019; GUO; JIANG, 2019; TSELIS, 2014). O letermovir foi recentemente aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) norte americano para tratamento profilático em seres humanos (CHEN; WANG; CHEN, 2019).

Nas infecções congênicas, o CMV causa hemorragia e calcificações periventriculares, encefalite, microcefalia e surdez. A detecção do DNA viral é altamente indicativa de infecção pelo CMV, e o tratamento com ganciclovir é recomendado (BOWLER; BOPPANA, 2018).

### 1.2.5 Herpesvírus humano 6 (HHV6)

O HHV6 foi descoberto em 1916 em células linfóides. Posteriormente foram descritas duas espécies distintas, HHV6-A e HHV6-B; que apesar de compartilharem 90% de homologia genética, cada uma utiliza receptores distintos para a invasão celular e possuem respostas diferentes a anticorpos (PANTRY; MEDVECZKY, 2017). O HHV6-B causa o exantema súbito, convulsão febril na infância e outras doenças. Apesar do potencial patogênico, o HHV6-A não foi ainda correlacionado a nenhuma doença humana (HILL;



VENNA, 2014; PANTRY; MEDVECZKY, 2017). O HHV6-A liga-se à célula hospedeira via receptores CD46, presentes em todas as células nucleadas; já o HHV6-B utiliza os receptores CD134, presentes em linfócitos T, macrófagos, células “natural killer” (NK), fibroblastos, células epiteliais, endoteliais, células progenitoras medulares, entre outras. No SNC, o HHV6-A infecta astrócitos, e o HHV6-B infecta oligodendrócitos (HILL; VENNA, 2014; PANTRY; MEDVECZKY, 2017).

A prevalência do HHV6-A chega a 96-100% da população mundial, e a maioria se contamina até os dois anos de idade (WARD, 2014). Apesar de estar presente em todos os fluidos, sua concentração maior é na saliva, o principal veículo transmissão.

O HHV6 Possui um mecanismo único de latência; pois não permanece na forma circular como os outros herpes. Por apresentar repetições gênicas em suas terminações, (semelhantes àquelas observadas nos telômeros), o vírus se integra ao DNA cromossômico humano onde mantém latência, sendo transmitido de célula a célula e de geração a geração por herança mendeliana. Essa integração pode ocorrer em qualquer cromossomo humano e o par cromossômico não infectado tende a alongar-se, num mecanismo de “reparação”, utilizando o segmento integrado como molde; dessa forma o vírus é também replicado (PANTRY; MEDVECZKY, 2017). Cerca de 1% da população mundial apresenta integração cromossômica, com grande potencial de reativação em pessoas com imunodeficiência (FIDA et al., 2019).

O HHV6 é neurotrópico e causa doença tanto na primo-infecção quanto na reativação, embora os casos mais graves sejam mais comuns em imunodeprimidos, imunocompetentes também podem ter acometimento do SNC (SOLBRIG, 2009; WARD, 2014; YILMAZ et al., 2018).

Em crianças, cerca de 1/3 dos casos da primeira convulsão febril na infância estão relacionados à infecção primária pelo HHV6; e a recorrência das crises também está relacionada ao vírus. Não é sabido se a convulsão se dá devido à febre ou à ação viral direta no SNC (PANTRY; MEDVECZKY, 2017; WARD, 2014). A invasão dos astrócitos pelo HHV6-B também está relacionada ao *status epilepticus* febril, pois estas células sincronizam a atividade neuronal e o vírus tem sido isolado nestes casos (WARD, 2014). A epilepsia temporal mesial ocorre em adultos e crianças e é uma das formas mais graves de epilepsia. Cerca de 70 a 80% desses casos tem o HHV6-B detectado por PCR e estudos imuno-histoquímicos de amostras de hipocampo destes pacientes também mostram replicação viral em 2/3 dos casos, sugerindo uma relação causal entre o vírus e a doença (HILL; VENNA, 2014; LEIBOVITCH; JACOBSON, 2015).

A encefalite pelo HHV6 é pouco comum em imunocompetentes. Em crianças, pode ocorrer concomitante ao exantema súbito, ou não. Em adultos está mais relacionada à reativação viral (HILL; VENNA, 2014).

Indivíduos que receberam transplante de células hematopoiéticas constituem o grupo mais afetado pelo HHV6; a reativação viral ocorre em quase metade dos casos e a encefalite límbica pós transplante (ELPTX) ocorre em cerca de 2% dos que receberam células de medula óssea e 7 a 9% daqueles que receberam células de cordão umbilical. A encefalite límbica também é comum em portadores do HIV e naqueles que receberam transplantes de órgãos sólidos (FIDA et al., 2019; HILL; VENNA, 2014). O quadro clínico da encefalite límbica cursa com amnésia, delírio, confusão, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, declínio cognitivo, convulsão e coma (FIDA et al., 2019; OGATA; FUKUDA; TESHIMA, 2015; WARD, 2014).

Achados de imagem revelam anormalidades em hipocampo, tálamo, amígdalas cerebelares e região temporal média uni ou bilaterais; em alguns casos o exame pode ser normal (OGATA; FUKUDA; TESHIMA, 2015; PROVENZALE; VAN LANDINGHAM; WHITE, 2010). Mais da metade dos pacientes com ELPTX evoluem para óbito ou sequelas (FIDA et al., 2019; OGATA; FUKUDA; TESHIMA, 2015).

A PCR-LCR é o método de escolha para diagnóstico desses casos, porém deve estar associada à clínica (FIDA et al., 2019; HILL; VENNA, 2014; KAWAMURA et al., 2011; OGATA; FUKUDA; TESHIMA, 2015; WARD, 2014).

Apesar de pouco comum, o HHV6 pode ainda causar mielites, déficits cognitivos, delírios e surtos psicóticos. Está também relacionado à EM, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e síndrome da fadiga crônica (HILL; VENNA, 2014; STOVER et al., 2021).

O HHV6 é sensível ao ganciclovir e ao foscarnet, podendo o tratamento ser realizado com uma ou com as duas drogas, porém mais estudos são necessários para definir critérios e protocolos de tratamento (HILL; VENNA, 2014).

#### 1.2.6 Herpesvírus humano 7 (HHV7)

O HHV7 foi descrito pela primeira vez em 1990; e juntamente com o HHV6, pertence ao gênero *Roseolovirus*. Ambos compartilham 50% de homologia genética (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2016). O HHV7 também causa exantema súbito, febre sem sinais de localização, convulsão febril e *status epilepticus* febril

na infância, porém a infecção ocorre um pouco mais tarde que a do HHV6, (crianças com média de 3,5 anos de idade). Em adultos, causa a pitiríase rósea (FOIADELLI et al., 2022; PARRA et al., 2017).

Como se observa com os outros herpesvírus, o HHV7 apresenta ciclo lítico e latente, com as fases IE, E e L semelhantes às descritas para o CMV). No ciclo latente, expressa apenas proteínas da fase IE e o DNA é mantido em sua forma circular (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2016). O vírus utiliza o receptor CD4 para entrada na célula hospedeira, assim, infecta praticamente somente linfócitos T CD4. Está presente em tecido linfóide, glândulas salivares, tonsilas, fígado, pulmões, pele e SNC (ONGRÁDI et al., 2017). Possui grande atividade imunomoduladora, pois codifica receptores de citocinas (modificando seu perfil de expressão e inibindo a expressão do HLA classe I) e ainda são capazes de reativar os vírus HHV6-B, CMV, EBV e parvovírus B19; ou potencializar a imunodepressão causada pelo HIV (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2017; ONGRÁDI et al., 2017).

O HHV7 pode acometer SNC tanto na infecção primária quanto na sua reativação, e tem sido negligenciado como agente etiológico de neuroinfecções agudas. Ele é responsável por 7% dos casos de *status epilepticus* e por 2,5% das meningoencefalites em crianças (FOIADELLI et al., 2022; ONGRÁDI et al., 2017; RIVA et al., 2017). Um estudo de coorte realizado entre 2010 a 2014 revelou que quase 30% dos casos de infecção do SNC sem diagnóstico seriam causadas pelo HHV7 (CORRAL et al., 2018). Em crianças imunocompetentes, a infecção primária pelo HHV7 pode causar convulsão febril, *status epilepticus* febril, encefalite, encefalomielite difusa aguda, encefalomielite hemorrágica aguda, paralisia de nervos cranianos, neurite óptica e SGB (ONGRÁDI et al., 2017).

A reativação ocorre em qualquer idade, podendo causar mielite transversa, radiculopatias, manifestações psiquiátricas e encefalopatias com convulsões bifásicas (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2017; FOIADELLI et al., 2022; ONGRÁDI et al., 2017; PARRA et al., 2017; RANGEL et al., 2017; SYRIDOU et al., 2020).

O LCR, além da detecção do HHV7, pode apresentar pleocitose e hiperproteínorraquia discreta, porém na maioria das vezes está normal (FOIADELLI et al., 2022; SYRIDOU et al., 2020). A detecção de BOC também pode ocorrer, e é secundária à resposta imune ao HHV7, com síntese intratecal de anticorpos (RIVA et al., 2017).

A RMN pode ser normal ou mostrar atenuação subcortical, alteração de hipocampo com micro hemorragias e lesões puntiformes (ONGRÁDI et al., 2017; SYRIDOU et al.,

2020). Os achados liquóricos também são semelhantes: raramente ocorre pleocitose e hiperproteinorraquia (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2017; ONGRÁDI et al., 2017).

No paciente imunodeprimido, a manifestação no SNC depende da doença de base, mas em geral o HHV7 produz impacto menor que o HHV6, e predispõe às mesmas doenças descritas nos imunocompetentes (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2017). Casos de encefalite são descritos em pacientes que receberam transplante de medula óssea. Em transplantados de células hematopoiéticas ou de órgãos sólidos a reativação do HHV7 é comum, porém raramente causa doença. Em pacientes com SIDA, o HHV7 auxilia na progressão da doença (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2017; ESCOBAR-VILLALBA et al., 2016a; ONGRÁDI et al., 2017)

Ganciclovir e o Foscarnet são as drogas de escolha para tratamento das infecções neurológicas causadas pelo HHV7, e o cidofovir é a droga de segunda escolha (PELLETT MADAN; HAND; THE AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE, 2019).

### 1.2.7 Vírus da síndrome da angústia respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)

Os coronavírus (CoV) são conhecidos desde a década de 30 por infectar animais como aves, suínos, bovinos, felinos, dromedários e pangolins. Todavia, são os morcegos que albergam a maior variedade de CoVs. Os primeiros coronavírus humanos (HCoV) foram identificados na década de 60, como responsáveis por cerca de um terço dos casos de resfriado comum (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

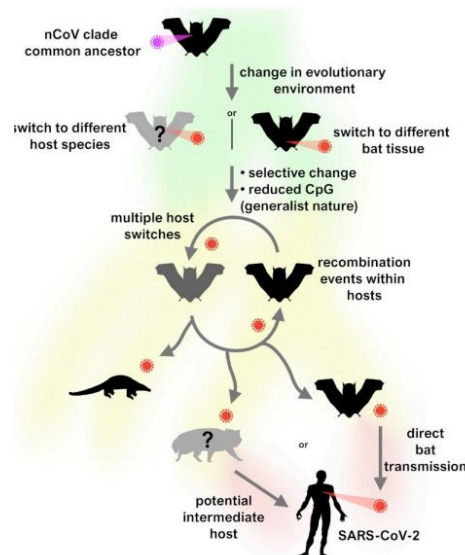
O primeiro HCoV pandêmico surgiu em 2002 em Foshan, China, tornando-se uma doença respiratória grave global, com 10% de letalidade. Foi denominado de “Severe respiratory acute syndrome” (SARS-CoV), ou vírus da síndrome respiratória aguda grave (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

O segundo CoV pandêmico surgiu em 2012 em Jeddah, Arábia Saudita, denominado de “Middle East Respiratory Syndrome” (MERS-CoV), ou coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, com letalidade de 35% (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

Em dezembro de 2019, surgiram em Wurhan, China, os primeiros casos de doença respiratória causados por um terceiro vírus, o SARS-CoV-2, e em março de 2020 foi declarada uma nova pandemia. Estudos indicam que um CoV encontrado no morcego

*Rhinolophus affinis* pode ser o ancestral mais próximo do SARS-CoV-2, que após algumas adaptações, foi capaz de infectar diretamente os seres humanos, porém a hipótese de haver um hospedeiro intermediário não foi completamente descartada (MACLEAN et al., 2021) (BONI et al., 2020).

Figura 5- Provável origem evolucionária do SARS-CoV-2



Fonte: (MACLEAN et al., 2021)

Os CoVs pertencem à família *Coronaviridae*, e são divididos em 4 gêneros: alfa, beta, gama e delta coronavírus. Os causadores do resfriado comum são alfacoronavírus, enquanto que os vírus pandêmicos e de morcegos são do gênero betacoronavírus (SARS-CoV 1 e 2 são do subgênero sarbecovírus e o MERS-CoV é do subgênero merbecovírus) (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

Tratam-se de vírus envelopados, de RNA fita simples positiva, medem cerca de 80-120nm. Suas principais proteínas são E (envelope), M (membrana), N (nucleocapsídeo) e S (spike, transmembrana), sendo essa a mais variável entre as espécies (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

Embora seja conhecido por causar doença respiratória, manifestações neurológicas do por SARS-CoV-2 já foram demonstradas. (BORRA et al., 2022; DOUKAS et al., 2022; JANSEN VAN VUREN et al., 2021; NOON; MALHI; WONG, 2022; SIEGLER et al., 2023). Elas estão presentes em cerca de 1/3 dos casos da doença causada pelo coronavírus 19 (COVID-19), e variam de sintomas leves como anosmia, até formas graves como encefalites e doenças desmielinizantes (TUMA et al., 2021).

O acometimento neurológico da COVID-19 pode ser tanto central quanto periférico (BÖRÜ et al., 2022); podem ser inespecíficos, como cefaleia, anosmia, disgeusia, convulsões, alteração do nível de consciência; ou causar síndromes neurológicas específicas, como mielite transversa, SGB, encefalite, trombose de SNC, AVC ou neuromielite óptica (HEUSER et al., 2021; HUO; XU; WANG, 2021; MONDAL et al., 2021; SANCHO-SALDAÑA et al., 2020; VOHORA et al., 2020). As manifestações neurológicas podem ser concomitantes com a fase respiratória, ou posteriores, de poucos dias até 2 meses após a COVID-19 (CAUTILLI et al., 2023). Em alguns casos a manifestação neurológica é a apresentação inicial ou o único sinal de COVID-19 (PALAHUTA et al., 2021).

Para invasão celular, o SARS-Cov-2 liga sua proteína S ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2). Esse receptor encontra-se não somente no trato respiratório, mas também no SNC, em astrócitos, oligodendrócitos e outras células neurais (DIVANI et al., 2020). O vírus invade o SNC por via axonal retrógrada, via bulbo olfatório, placa cribiforme ou nervo vago; pode também interagir com células endoteliais das paredes dos capilares do sistema nervoso e por proximidade invadir células neurais (GALEA; AGIUS; VASSALLO, 2022). O transporte via “cavalo de Tróia”, também já foi descrito (DIVANI et al., 2020; ISMAIL; SALAMA, 2022).

Embora a lesão viral direta do SNC tenha sido demonstrada, a via imuno-mediada também participa da patogênese da doença neurológica associada à COVID-19 (ISMAIL; SALAMA, 2022). Neste caso, a resposta imune exacerbada e o processo inflamatório levariam à quebra da barreira, permitindo a passagem de citocinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , e IL-6, ao SNC (ALRUBAYE et al., 2022; CAUTILLI et al., 2023; LETCHUMAN; WEMHOFF; GANDHOKE, 2021; NOON; MALHI; WONG, 2022). Outras hipóteses para a patogênese da COVID-19 no SNC seriam: reativação de vírus latentes no SNC, desregulação do sistema renina-angiotensina, fenômenos tromboembólicos ou a hipóxia resultante da falência respiratória, levando ao dano neuronal (DIVANI et al., 2020; YEAHIA et al., 2022)

Existem muitas lacunas no diagnóstico doença neurológica associada ao COVID-19, muitos estudos tem se baseado apenas no diagnóstico clínico, embora a evidência do vírus no SNC tenha sido considerada como sinal direto de invasão, a PCR-LCR ainda foi pouco utilizada. O tratamento da doença neurológica associada à COVID-19 é similar ao das outras síndromes, como por exemplo o uso de IgEV na SGB (MONJE; IWASAKI, 2022; PALAHUTA et al., 2021).

### 1.2.8 Enterovírus humano (HEV)

O gênero Enterovírus pertence à família *Picornaviridae*, são mais de 100 sorotipos divididos em 12 grupos (HEV A-J e Rinovirus A-C), com base na similaridade genética (HUANG; SHIH, 2015; JUBELT; LIPTON, 2014).

Os picornavírus medem aproximadamente 30nm, possuem RNA de fita simples sentido positivo, capsídeo icosaédrico e não são envelopados. No citoplasma, o RNA viral é transcrito em uma poliproteína que posteriormente é clivada nas proteínas estruturais (VP1, VP2, VP3 e VP4) e nas não estruturais (2A, 2B, 2C, 2D, 3<sup>a</sup>, 3B, 3C e 3D-polimerase) (FORTUNA et al., 2017). A ausência de correção na transcrição e as frequentes mutações geram uma grande diversidade de cepas virais (RENAUD; HARRISON, 2015).

Os HEVs possuem ampla distribuição, principalmente nas regiões mais quentes da Terra, onde causam doença durante todo o ano. Estão presentes no solo, água de irrigação, alimentos contaminados, mãos e pele, água de torneira, piscinas, rios e mar. A transmissão ocorre principalmente por via fecal-oral (JUBELT; LIPTON, 2014). Apesar das crianças serem mais acometidas pelos HEVs, os casos mais graves são observados em adultos jovens e em neonatos (JUBELT; LIPTON, 2014).

Após replicação inicial na mucosa gastrointestinal, o vírus atinge tecidos linfáticos, tonsilas, placas de Peyer, lâmina própria e invade a corrente sanguínea. A invasão do SNC ocorre somente após a segunda viremia (SOUSA et al., 2021). O acesso ao SNC varia de acordo com a espécie, podendo ser por via axonal retrógrada, por junções neuromusculares, acesso direto à BHE a partir do endotélio, ou transporte dentro de células imunes (HUANG; SHIH, 2015). Os HEVs multiplicam-se em neurônios ou células progenitoras neuronais; a produção de citocinas atraem células do sistema imune para o local, causando neuroinflamação e apoptose das células infectadas, contribuindo para sequelas (HUANG; SHIH, 2015).

Os HEVs podem causar várias manifestações neurológicas:

a) as meningites são comuns em crianças, porém acometem indivíduos de todas as idades. Os sorotipos envolvidos com meningites mais comuns são CVB2, CVB3, CVB4, CVB5, CVA5, CVA7, CVA9, CVA16, E4, E6, E9, E11, E16, Es5, E30, E31 e EV71. EVD68 (HUANG; SHIH, 2015; JUBELT; LIPTON, 2014; RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016; SOUSA et al., 2021). Durante o segundo pico da doença típica, surgem febre, vômitos, irritabilidade, cefaleia, rigidez de nuca (ou abaulamento de

fontanela nos lactentes) e fotofobia. O quadro meníngeo em geral cursa com resolução espontânea em alguns dias (JUBELT; LIPTON, 2014; RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016).

As encefalites ocorrem de forma epidêmica e são complicações da doença gastrointestinal. Durante a segunda fase, os pacientes apresentam febre, exantema maculopapular, cefaleia, alteração de consciência ou de comportamento, sinais focais, crise convulsiva e coma. Os sorotipos envolvidos com encefalites mais comuns são EV71, EV70, EV75, EV76, EV89, CVA21, CVA9, CVA10, CVB1, CVB5, E4, E5, E6, E11, E19 e E30 (HUANG; SHIH, 2015; RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016; SOUSA et al., 2021).

As meningoencefalites são em geral associadas ao E9 e EV71, cursam com sinais associados tanto com o envolvimento meníngeo quanto com o envolvimento do parênquima cerebral (SOUSA et al., 2021).

As rombencefalites são as manifestações mais graves associadas ao EV71; com letalidade de 14%. Os sintomas iniciais são mioclonia, ataxia, tremor, nistagmo, paralisia de nervos cranianos, disfagia e disartria. A RMN evidencia alterações em tálamo e em cordão cervical (JUBELT; LIPTON, 2014; RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016).

Quanto às paralisias flácidas causadas pelos poliovírus, estas atualmente ocorrem em poucos países que ainda não controlaram a poliomielite pela vacinação. Entretanto, vários outros enterovírus como EV71, EV68, E30, E18, EV70 e EV15, E11, EV16, tem emergido como responsáveis por casos e surtos de paralisia flácida aguda, SGB e mielite transversa (JUBELT; LIPTON, 2014; SOUSA et al., 2021; SURESH; FORGIE; ROBINSON, 2018). Após o quadro febril inespecífico, os pacientes iniciam fraqueza de membros, paralisia flácida assimétrica proximal, que progride por 5-6 dias com graus variados de disfunção somática e autonômica (RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016; SOUSA et al., 2021). Após este período, inicia-se a remissão dos sinais e a cura é completa, exceto em alguns imunodeprimidos (SURESH; FORGIE; ROBINSON, 2018).

A detecção do patógeno no LCR é o método de escolha para o diagnóstico de infecções neurológicas causadas por HEVs. A celularidade e proteína líquóricas frequentemente estão normais, mas o aumento discreto de linfomononucleares também pode ser observado (JUBELT; LIPTON, 2014; RUDOLPH; SCHROTEN; TENENBAUM, 2016; SOUSA et al., 2021).



### 1.2.9 Paraechovírus humano (HPeV)

Os paraechovirus humanos também pertencem à família *Picornaviridae*; foram identificados pela primeira vez em 1956, em crianças com diarreia. Na época foram denominados como echovírus 22 e 23 (como se fossem enterovírus) e somente em 1999 foram classificados no novo gênero (RENAUD; HARRISON, 2015). Até o momento foram identificados 17 genótipos de HPeV, classificados pela proteína estrutural VP1 (RENAUD; HARRISON, 2015).

A estrutura viral e modo de replicação são semelhantes ao descrito para o HEV. O HPeV é transmitido pela via fecal-oral ou por contato direto com secreções. São viroses sazonais (predomínio verão-outono), e os surtos ocorrem a cada 2 anos (HARVALA; SIMMONDS, 2009; RENAUD; HARRISON, 2015). A infecção acomete principalmente crianças abaixo de 10 anos; e o HPeV-3 particularmente acomete neonatos (HARVALA; SIMMONDS, 2009; SASIDHARAN et al., 2021; VERBOON-MACIOLEK et al., 2008).

O HPeV3 é o que apresenta maior neurotropismo e foi o picornavírus mais encontrado em LCR de crianças numa coorte norte-americana entre 2007 e 2015 (SASIDHARAN et al., 2021). Estas crianças apresentaram alterações puntiformes em substância branca e em área periventricular, corpo caloso, nervo óptico, cápsula interna, tálamo posterior e pedúnculo cerebral (VERBOON-MACIOLEK et al., 2008). Exames de controle após 1-2 anos mostraram perda de substância branca, leucomalácia e gliose, sobretudo periventricular (VERBOON-MACIOLEK et al., 2008).

O LCR apresenta-se normal em 90% dos casos, ocasionalmente ocorrem hipoglicorraquia leve ou hiperproteinemia discreta e ausência de células (BRITTON et al., 2016; HARVALA; SIMMONDS, 2009; RENAUD; HARRISON, 2015; VERBOON-MACIOLEK et al., 2008).

O quadro clínico e os exames complementares são indistinguíveis daqueles causados pelo HEV, sendo recomendável procurar pelos 2 gêneros em todos os casos (HARVALA; SIMMONDS, 2009; SASIDHARAN et al., 2021). A pesquisa do HPeV deveria ser rotina em todos os casos neurológicos com LCR normal; em recém nascidos com hipotermia, convulsão e LCR normal e recém nascidos com exantema, febre e LCR normal (KARSCH et al., 2015; RENAUD; HARRISON, 2015; SASIDHARAN et al., 2021; SILCOCK et al., 2022).

Cerca de 30-50% das infecções do SNC pelo HPeV evoluem com sequelas a longo prazo, como atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, déficit de aprendizagem, déficit

visual, epilepsia, paralisia cerebral, incoordenação motora e déficit de linguagem (BRITTON et al., 2016; SILCOCK et al., 2022; VERBOON-MACIOLEK et al., 2008).

Apesar de sua relevância clínico-epidemiológica, há poucos dados sobre o HPeV, sobretudo em crianças fora do período neonatal.

#### 1.2.10 Poliomavírus JC (JCV)

O JCV pertence à família *Papovaviridae*, subgrupo poliomavírus, e recebeu este nome por ter sido isolado de amostras do paciente John Cunningham em 1971 (WIJBURG et al., 2018).

Trata-se de um vírus de 45nm, não envelopado, com capsídeo icosaédrico e genoma constituído por DNA circular dupla fita empacotado em histonas (ASSETTA; ATWOOD, 2017; PINTO; DOBSON, 2014). O genoma viral é dividido em 3 partes: genes de replicação inicial (E); região de controle não codificante (NCCR) e região de replicação tardia ou posterior (L) (PINTO; DOBSON, 2014).

A região E faz transcrição *ambisense* de seus genes, cujos produtos são as proteínas T e t. Essas proteínas induzem a diferenciação celular e assim o vírus utiliza essa maquinaria para a replicação do DNA viral (ASSETTA; ATWOOD, 2017). A proteína T se liga ao citocromo P53 bloqueando a apoptose, o que leva à proliferação celular. A região L é transcrita nas proteínas estruturais VP1, VP2 e VP3, na agnoproteína e em 2 micro-RNAs. A agnoproteína permanece na região perinuclear e auxilia na liberação da progênie ou dos transcritos virais (PINTO; DOBSON, 2014).

A região NCCR é extremamente modificável e contém genes que auxiliam na fase E e na fase L. Muitas variantes de NCCR são encontradas em uma única pessoa. Assim há 2 formas do vírus de acordo com a NCCR: a NCCR arquétipo e a NCCR com rearranjos. A primeira seria a forma infectante, encontrada em urina de pessoas saudáveis, e a forma com rearranjos deriva da NCCR arquétipo na célula hospedeira, durante a infecção latente. Os rearranjos na região NCCR são necessários para que o vírus alcance outros tecidos, como o cérebro, levando a doenças como a LEMP. (ASSETTA; ATWOOD, 2017; PINTO; DOBSON, 2014).

O JCV infecta células que expressam CD34, como células progenitoras hematopoiéticas, da tonsila e linfócitos B. Após ligação com a célula hospedeira, o vírus é internalizado por endocitose mediada por clatrina. No retículo endoplasmático o vírus é

desmontado, o genoma é liberado para o citosol e então alcança o núcleo, onde ocorre a replicação viral (PINTO; DOBSON, 2014).

Cerca de 50 a 60% da população adulta já teve contato com o JCV; e ele é excretado na urina por cerca de 20% dos infectados. A contaminação ocorre por via respiratória, fecal-oral, sêmen, hemoderivados e órgãos transplantados. A infecção primária é assintomática e ocorre por volta dos 10 aos 15 anos de idade. Após replicação primária, o vírus permanece latente em tonsilas, linfonodos e medula óssea. No caso de imunodepressão, o vírus se multiplica em linfócitos B, sofre rearranjos na região NCCR causando a LEMP (MAJOR, 2018).

A LEMP é uma doença degenerativa crônica onde o JCV infecta astrócitos e oligodendrócitos. Após a lise celular, o vírus alcança células vizinhas causando desmielinização e perda neuronal permanente. Os sintomas cursam com deterioração cognitiva, alteração de marcha, de coordenação motora, paresia de membros inferiores, ataxia, diplopia, perda cognitiva e convulsões (ASSETTA; ATWOOD, 2017; CORTESE; REICH; NATH, 2021a; PINTO; DOBSON, 2014; SRIWASTAVA et al., 2021). Para o diagnóstico definitivo de LEMP são necessários os sintomas clínicos, os achados característicos em exames de imagem e a detecção do JCV no LCR (MAJOR, 2018; WIJBURG et al., 2018).

Cerca de 80% dos casos de LEMP ocorrem em pessoas com SIDA, e mesmo com o avanço da terapia antirretroviral (TARV), a letalidade nestes pacientes é de 50% (PINTO; DOBSON, 2014). A doença também acomete portadores de neoplasias sanguíneas, imunodeprimidos pós transplante e pessoas que utilizam anticorpos monoclonais como terapia modificadora de doença (como o natalizumabe por portadores de EM) (PINTO; DOBSON, 2014; SRIWASTAVA et al., 2021).

Drogas análogas de nucleosídeo, IgEV e plasmáférese tem sido utilizadas para tratamento da LEMP, mas a melhora da imunidade é a principal forma de controlar a doença. Nos pacientes com SIDA, a otimização da TARV é o melhor recurso, e nos pacientes com EM, a farmacovigilância rigorosa pode detectar pequenas alterações antes que os sintomas da LEMP apareçam (PINTO; DOBSON, 2014; SAFAK; KHALILI, 2003; SRIWASTAVA et al., 2021; WIJBURG et al., 2018).

### 1.2.11 Parvovírus B19 (EB19)

O EB19 foi descrito pela primeira vez em 1975; pertence à família *Parvoviridae*, gênero *Erythrovirus*. São 3 genótipos de EB19, com 90% de homologia genética e reação cruzada entre si. É um vírus de 22 a 24nm, não envelopado, genoma de DNA com fita simples, capsídeo icosaédrico composto por duas proteínas estruturais: VP1 e VP2. As proteínas não estruturais são importantes para a replicação genômica, sendo a NS1 também responsável pela expressão de VP1 e VP2 e pela diferenciação e apoptose da célula hospedeira (ROGO et al., 2014).

O EB19 se liga à célula pelo receptor Gb4 (predomínio em células progenitoras eritropoiéticas), e o capsídeo adentra a célula via endocitose. O material genético é então liberado e transportado ao núcleo onde ocorre replicação viral (ROGO et al., 2014).

A infecção pelo EB19 é comum na infância, podendo ser assintomática ou cursar com o clássico eritema infeccioso (MONTEIRO et al., 2021). A contaminação ocorre por via inalatória, sendo mais comum no inverno e na primavera, mas também pode ocorrer por órgãos transplantados, hemoderivados ou transmissão vertical (ROGO et al., 2014).

Manifestações mais graves da infecção pelo EB19 incluem anemia aplástica transitória, artropatias, púrpura trombocitopênica, pancitopenia e manifestações neurológicas (BARAH et al., 2014). Destas, as encefalites, encefalopatias e meningoencefalites correspondem a 2/3 dos casos, mas também pode ocorrer hidrocefalia, ataxia cerebelar, encefalomielite, epilepsia, neurite óptica, mielite transversa, cerebelite, neuropatia do túnel do carpo, SGB, neuropatia periférica e amiotrofia neurálgica (BARAH et al., 2014; HSU; SANDBORG; HAHN, 2004; MONTEIRO et al., 2021; MORIO et al., 2012; PALERMO et al., 2016; SHROFF; KAMIYA-MATSUOKA; WOODMAN, 2014; SKUJA et al., 2018; SUZUKI et al., 2014). Essas manifestações neurológicas podem ocorrer em adultos (mais de 40% dos casos), independente da condição imunológica (75% são imunocompetentes) (BARAH et al., 2014).

A erupção cutânea está presente em apenas 30% dos casos, sendo mais comum em crianças e rara em imunodeprimidos. O acometimento neurológico pelo EB19 pode ocorrer antes, durante ou após a manifestação cutânea (BARAH et al., 2014; MONTEIRO et al., 2021). Da mesma forma, a anemia e a artralgia nem sempre acompanham o quadro neurológico, e não há diferença entre idade e condição imunológica na ocorrência destes sintomas (BARAH et al., 2014; MONTEIRO et al., 2021).

O LCR encontra-se normal em metade dos casos, e quando alterado, mostra pleocitose, hiperproteínoorraquia, hipoglicorraquia. A PCR-LCR é o método de escolha para

diagnóstico etiológico e o DNA viral pode ser detectado por longos períodos (BARAH et al., 2014; MONTEIRO et al., 2021; ROGO et al., 2014).

Exames de imagem são normais em 60% dos casos; anormalidades incluem aumento de ventrículos, lesões frontais e edema vasogênico occipital. A maioria dos casos evolui para cura, porém 16% permanecem com sequelas e 14% evoluem para óbito (ROGO et al., 2014). Embora mais estudos sejam necessários, o uso de IgEV associado ou não a corticosteroides parece ser benéfico para a maioria dos casos (BARAH et al., 2014; ROGO et al., 2014).

As infecções neurológicas causadas pelo EB19 são variáveis e semelhantes às infecções causadas pelos outros vírus. Estudos demonstram que a pesquisa do EB19 ocorre somente após muitos dias de doença (quando a investigação inicial é negativa) ou quando há sinais característicos do eritema infeccioso, que torna o EB19 subdiagnosticado como agente etiológico de infecções do SNC (BARAH et al., 2014; MONTEIRO et al., 2021).

#### 1.2.12 Adenovírus humano (HAdV)

O HAdV foi isolado por 2 grupos independentes em 1953 a partir de tecidos de adenóide, e desde então já foram identificados mais de 100 sorotipos, divididos em 7 espécies (A-G) (LYNCH; KAJON, 2016).

Pertencem à família *Adenoviridae*, gênero *Mastadenovirus*. São vírus não envelopados de 60-90nm, capsídeo icosaédrico de cujos vértices projetam-se proteínas em forma de fibra, que promovem a adesão com a célula hospedeira. O genoma é constituído de DNA com fita dupla, linear, cuja replicação ocorre no núcleo celular em 2 estágios: fase inicial, quando se inicia a replicação do genoma viral e de proteínas que inibem apoptose celular; e a fase tardia, produz genes tardios e proteínas para a montagem viral (LYNCH; KAJON, 2016; NATH; BERGER, 2020).

Os HAdVs são transmitidos por inoculação em conjuntiva, fecal-oral, via inalatória, contato com materiais contaminados (água de piscina, objetos, cama fechaduras, talheres). Portadores assintomáticos podem excretar o vírus por meses. O HAdV causa doença respiratória, gastrointestinal, ocular, neurológica e renal. Atinge sobretudo crianças menores de 4 anos e imunodeprimidos, mas também acomete adultos saudáveis. Permanece latente em tecido linfóide e em parênquima renal (LYNCH; KAJON, 2016; ZHANG et al., 2021).

O acometimento do SNC pode ocorrer durante a infecção primária, reativação, da infecção latente e em coinfeção (LYNCH; KAJON, 2016). Na maioria dos casos há

doença respiratória ou gastrointestinal associada, porém a manifestação neurológica isolada também já foi descrita (NATH; BERGER, 2020).

Os sorotipos com maior neurotropismo são 7, 3, e 5 e a patogênese da infecção neurológica não é bem conhecida (LYNCH; KAJON, 2016; NATH; BERGER, 2020). As principais manifestações são encefalite, encefalopatia, meningoencefalite, meningite, paralisia flácida e epilepsia (BASCHAT et al., 2003; DUBBERKE et al., 2006; IVANOVA et al., 2012; SAKRANI et al., 2019; ZHANG et al., 2021, 2021). Casos de infecção congênita também foram relatados (BASCHAT et al., 2003). Febre, crise convulsiva e alteração de consciência são os sinais mais observados, os exames de imagem apresentam anormalidades variáveis em 33-38% dos casos (SCHWARTZ et al., 2019). O LCR pode apresentar pleocitose e hiperproteínoorraquia ou estar normal (LYNCH; KAJON, 2016; NATH; BERGER, 2020; VIDAL et al., 2019a).

A manifestação neurológica pelo HAdV é considerada rara, entretanto, a pesquisa do HAdV não faz parte da rotina investigativa ou é realizada após muitos dias de doença, o que pode ocasionar subdiagnóstico dessas infecções (IVANOVA et al., 2012; SAKRANI et al., 2019; VIDAL et al., 2019a).

### 1.2.13 Arboviroses: alfavírus

O gênero *Alphavirus* pertence à família *Togaviridae* e nele usualmente são agrupados alfavírus do velho mundo (EEEV, VEEV, ou WEEV) e alfavírus do novo mundo (CHIKV, MAYV, RRV, SFV, ONNV, SNF) (AZAR et al., 2020). Apesar destes últimos serem conhecidos por causarem doença predominantemente articular, manifestações neurológicas graves também podem ocorrer, principalmente em idades extremas (GÉRARDIN et al., 2016; RONCA; DINELEY; PAESSLER, 2016). Com exceção de duas espécies, todos os outros alfavírus são arbovírus, mantendo ciclos entre mosquitos hematófagos e hospedeiros vertebrados (AZAR et al., 2020).

Os alfavírus possuem aproximadamente 60 a 70nm, são envelopados, e o genoma é constituído de RNA fita simples positivo. Na extremidade 5' é codificada uma poliproteína que posteriormente é clivada nas proteínas não estruturais NSP1, NSP2, NSP3 e NSP4; cuja função é a replicação do genoma e montagem da progênie viral. Na extremidade 3' são transcritas as proteínas do capsídeo (C) e do envelope (E1, E2, E3 e 6K); que auxiliam na fusão, do vírus com a célula hospedeira, na maturação, montagem e no egresso da progênie viral. O vírus entra na célula hospedeira via endocitose mediada por clatrina. No

citoplasma ocorre o desnudamento e a replicação viral (AZAR et al., 2020; ZACKS; PAESSLER, 2010).

Os vírus da encefalite equina do Oeste, do Leste e venezuelana (WEEV, EEV e VEEV) foram descritos pela primeira vez na década de 30, e embora sejam reconhecidos como causadores de doença em equinos, milhares de casos humanos já foram identificados. Pássaros e/ou roedores são os reservatórios naturais; cavalos parecem não ser hospedeiros amplificadores e servem como animais sentinela (ZACKS; PAESSLER, 2010). O EEEV é o responsável pelos quadros mais graves em seres humanos. O período de incubação varia de 1 a 8 dias dependendo da espécie, a maioria dos casos é assintomática ou cursa com doença febril inespecífica. Quando surgem, os sinais neurológicos incluem convulsão, sonolência, fotofobia, alteração de comportamento, instabilidade emocional e até coma. Os acometidos pelo EEEV evoluem com maior índice de seqüela (50-90%) (RONCA; DINELEY; PAESSLER, 2016; ZACKS; PAESSLER, 2010).

O vírus Chikungunya (CHIKV) é o mais comum dos alfavírus, com ampla circulação na Ásia, África e Américas. Desde sua introdução no Brasil em 2014, cerca de 200 mil casos anuais têm sido registrados (AZAR et al., 2020).

O período de incubação varia entre 3 e 6 dias. Os sintomas iniciais são febre, mialgia e artralgia. O exantema está presente em 40 a 50% dos casos, e a duração dos sintomas apresenta correlação com a carga viral. Os acometimentos neurológicos mais comuns são encefalite, mielite, SGB, encefalomielite difusa aguda e retinite. Na infecção congênita, observa-se hemorragia intracraniana, microcefalia, déficit visual e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (CARRERA et al., 2020; GÉRARDIN et al., 2016; ZACKS; PAESSLER, 2010).

Na ilha de La Reunion (oceano Índico), a incidência de Febre Chikungunya dobrou a média anual de encefalites em 2005 e 2006 (AZAR et al., 2020; ZACKS; PAESSLER, 2010). No Brasil, ainda que grande parte da população tenha anticorpos para o CHIKV, não é o suficiente para considerá-la protegida (AZAR et al., 2020).

O vírus Mayaro (MAYV) apresenta algumas semelhanças filogenéticas com o CHIKV, e ambos possuem tropismo tanto articular quanto neurológico (BENGUE et al., 2021). O período de incubação da febre do Mayaro é mais prolongado (7 a 12 dias) e a viremia mais curta (3 a 4 dias) que a febre do Chikungunya; porém as manifestações clínicas são semelhantes (BENGUE et al., 2021; RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2017).

Desde o primeiro caso identificado em Belterra-PA em 1955, a circulação do MAYV vem se expandindo, somando-se a isso o fato de ser capaz de replicar em mosquitos

dos gêneros *Haemagogus* e *Aedes*, tornam o MAYV vírus emergente candidato a produzir surtos e epidemias de grande porte (CARRERA et al., 2020; RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2017).

#### 1.2.14 Arboviroses: Flavivírus

O gênero *Flavivirus* pertence à família *Flaviridae* e conta mais de 70 espécies divididas em grupos monofiléticos de acordo com os vetores que os transmitem: vírus transmitidos por carrapatos, transmitidos por insetos, vírus sem vetores conhecidos e vírus que utilizam os 2 tipos de vetores (HOLBROOK, 2017).

Os vírus transmitidos por insetos podem ser agrupados naqueles transmitidos pelos mosquitos do gênero *Culex* (neurotrópicos), e naqueles transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes* (viscerotrópicos ou hemorrágicos) (HOLBROOK, 2017). Embora este grupo não seja reconhecido como neurotrópico, mutações e recombinações permitiram que estes vírus pudessem melhor se adaptar ao SNC e reemergir com manifestações neurológicas até então pouco descritas (SIPS; WILSCHUT; SMIT, 2012; SOUSA et al., 2021).

Os flavivírus tem cerca de 50nm, são envelopados com capsídeo icosaédrico e genoma constituído de RNA fita simples polaridade positiva. Após ligação com a célula hospedeira o vírus é endocitado e seu envelope se funde com a membrana celular, liberando o capsídeo no citoplasma. O RNA viral sintetiza uma única poliproteína que é posteriormente clivada em proteína de envelope (E), membrana (M), capsídeo (C) e as não estruturais NSP1, NSP2a, NSP2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5 (PELLETT; ROIZMAN, 2013b).

Após a picada do inseto o vírus replica nas células de Langherans locais, disseminando-se para linfonodos, onde inicia a viremia e as manifestações iniciais (TURTLE; GRIFFITHS; SOLOMON, 2012). O vírus atinge o SNC pela corrente sanguínea (dentro de leucócitos infectados, ou infecção das células endoteliais de vasos cerebrais) ou via periférica (por terminações neuronais) (MAXIMOVA; PLETNEV, 2018).

A maioria das infecções são assintomáticas e o homem é hospedeiro acidental; quando causam sintomas, estes iniciam com quadro febril agudo, dor ocular, mal estar, algumas vezes exantema ((TOM, 2004).

O vírus da Encefalite Japonesa (JEV) é transmitido pelos mosquitos *Culex spp* e apresentam um ciclo enzoótico onde porcos são amplificadores naturais, e pássaros levam o vírus para novas localizações (HOLBROOK, 2017). O quadro inicia como doença febril inespecífica, e então evolui com alteração de consciência, convulsão, distonia, paralisia



flácida, opistótomos. Cerca de 30% dos pacientes apresentam sequelas permanentes e outros 20-30% evoluem para óbito (HOLBROOK, 2017).

O vírus da Febre do Oeste do Nilo (WNV) causou uma grande epidemia de encefalite nos EUA em 1999, e desde então tem se disseminado para outros países das Américas (SIPS; WILSCHUT; SMIT, 2012). Em 2014, foi identificado no Piauí o primeiro caso de infecção pelo WNV em humano (LIMA-CAMARA, 2016).

Após o quadro febril inicial, algumas pessoas, como imunodeprimidos e idosos, desenvolvem manifestações neurológicas como fraqueza neuromuscular, paralisia flácida aguda e de nervos cranianos, encefalite e meningite. A letalidade é de 4% e as sequelas ocorrem em 70-75% (SIPS; WILSCHUT; SMIT, 2012).

Vírus da Febre Amarela (YFV): desde 1942, não ocorre ciclo de febre amarela (FA) urbana no Brasil e o vírus se restringe ao ciclo silvático em primatas, onde os vetores são mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes spp.* Ainda assim, casos isolados e pequenos surtos tem sido notificados (HOLBROOK, 2017). A doença se apresenta de forma bifásica, onde a fase inicial cursa com febre, cefaleia, mal estar e hiperemia conjuntival. Após um breve período de remissão, alguns evoluem para a forma hepática grave e hemorrágica, com acometimento de múltiplos órgãos. Apesar de rara, a segunda fase pode cursar também com encefalite ou convulsões generalizadas (SOUSA et al., 2021).

A dengue é a arbovirose mais prevalente no mundo. Sua incidência aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos e 1,5 bilhões de pessoas têm risco de serem infectadas (SIPS; WILSCHUT; SMIT, 2012; SOUSA et al., 2021). Cerca de 5% dos casos de dengue cursam com sinais de encefalopatia: alterações de consciência, convulsão, cefaleia, parestias, disartria, hemorragia cerebral (ponte, gânglios da base, cerebelo, lobo frontal e temporal), parkinsonismo. Estes eventos estão mais correlacionados aos sorotipos 2 e 3 (SIPS; WILSCHUT; SMIT, 2012; SOUSA et al., 2021). Um estudo retrospectivo que selecionou adolescentes e adultos de 2 hospitais da cidade do Rio de Janeiro identificou que o DENV foi responsável por 47% dos casos de encefalite e 10% dos casos de meningite, e a ampla maioria não apresentava alterações líquóricas (SOARES et al., 2011). Assim o DENV pode estar subdiagnosticado com causas de infecções virais do SNC.

O vírus Zika (ZIKV) foi isolado pela primeira vez em 1947, na Uganda, mas foi somente em 2015 no Brasil que se reportaram as primeiras manifestações de microcefalia em fetos, devido à transmissão vertical. Outros sinais observados foram calcificações intracranianas, atrofia cerebelar, hipoplasia do nervo óptico, ventriculomegalia e coriorretinite (SOUSA et al., 2021). Em adultos, a complicação neurológica mais descrita

é a SGB, porém recentemente Evangelista, et al. (2021), identificaram que 12% de seus casos de meningoencefalite foram causados pelo ZIKV. O quadro inicial é leve e inespecífico, e provavelmente este agente esteja subdiagnosticado. A benignidade do quadro inicial (em geral muito mais leve que o da dengue), a inespecificidade dos sintomas neurológicos e a falta de inclusão da pesquisa deste agente na rotina diagnóstica são fatores que provavelmente tornam o ZIKV subdiagnosticado como causador das meningoencefalites virais (DE ALMEIDA OLIVEIRA EVANGELISTA et al., 2021).

As arboviroses são importantes causas de encefalite em todo o mundo, sendo os flavivírus, alfavírus e ortobunyavírus os mais comuns (WHITLEY; GNANN, 2002).

Alterações no ecossistema, produzidas ou não pelo homem, estão relacionadas à emergência das arboviroses. A globalização e o contato do homem com a natureza predispoem que ele adquira um novo patógeno ou uma nova cepa de vírus já conhecido, o que ocasiona grandes surtos e epidemias. O aquecimento global reduz o tempo de desenvolvimento da larva de mosquitos, reduz também o tempo em que o vírus leva para atingir a glândula salivar do inseto e aumenta a área de circulação de vetores (LIMA-CAMARA, 2016).

### 1.3 Diagnóstico das meningoencefalites virais

#### 1.3.1 História clínica

Nas meningoencefalites virais, sintomas precedentes como febre, exantema, distúrbio respiratório, diarreia, podem ajudar no diagnóstico, porém nem sempre estes sintomas estarão presentes. Para os acometimentos restritos ao SNC, as meningoencefalites virais e bacterianas são clinicamente indistinguíveis (IHEKWABA; KUDESIA; MCKENDRICK, 2008; STUDAHL et al., 2013; WHITLEY; GNANN, 2002).

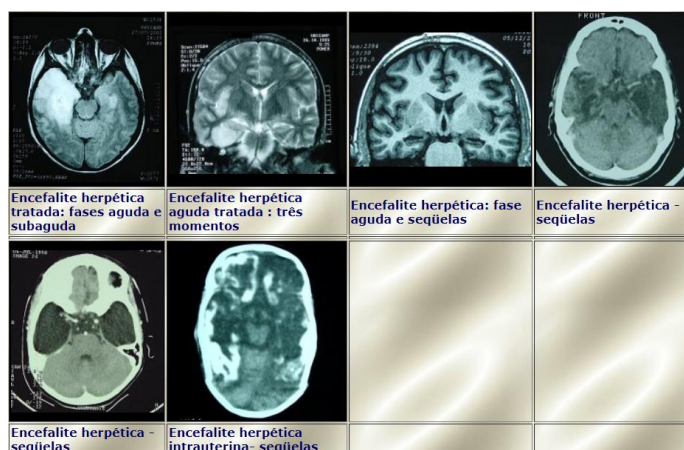
Dados epidemiológicos como viagens, exposição ocupacional ou sexual, histórico de imunização, *status* imunológico, contato com animais, picadas de insetos, bem como conhecimento de surtos e as doenças endêmicas regionais são úteis para o diagnóstico (STEINER et al., 2010; STUDAHL et al., 2013).

#### 1.3.2 Exames neurológicos complementares

O EEG é um exame inespecífico na investigação de infecções do SNC, demonstrando correlação prognóstica positiva quando se normaliza (STEINER et al., 2010).

A RMN é o melhor exame para avaliar o grau de comprometimento cerebral, detectando alterações em estágios precoces e distinguindo injúrias antigas e recentes. Apesar de algumas alterações sugestivas, como envolvimento de giro cingular e lobos temporais na encefalite por HSV, estes achados não são patognômicos (STEINER et al., 2010; WHITLEY; GNANN, 2002).

Figura 6- Imagens de RMN de encefalite herpética



Fonte: (QUEIROZ; PAES, 2006)

Figura 7- Imagens de RMN de meningite



Fonte: (QUEIROZ; PAES, 2006)

### 1.3.3 Análise do LCR

O exame do LCR é rotina na prática clínica e fundamental no diagnóstico das infecções virais do SNC. Observa-se nos processos virais pleocitose menor que 100 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfomononucleares (MACHADO; LIVRAMENTO; VIANNA, 2013; RICE, 2009; SEEHUSEN, 2003; STEINER et al., 2010). Entretanto, uma alta porcentagem

de neutrófilos pode ser encontrada nas primeiras 24 horas das meningites causadas pelo HEV (MACHADO; LIVRAMENTO; VIANNA, 2013; MENDOZA et al., 2007a) assim como pode ocorrer predomínio linfomonocitário no início dos quadros bacterianos (MACHADO; LIVRAMENTO; VIANNA, 2013; SEEHUSEN, 2003). Alguns estudos relatam ausência de pleocitose em meningites causadas pelo HEV (DE CROM et al., 2012; IHEKWABA; KUDESIA; MCKENDRICK, 2008; JARRIN et al., 2016; YUN et al., 2012).

As proteínas podem ser normais ou discretamente aumentadas nas infecções virais do SNC, enquanto a glicose não apresenta alterações (MACHADO; LIVRAMENTO; VIANNA, 2013; SEEHUSEN, 2003).

A detecção de anticorpos no LCR é um forte indício de infecção (evidência 1B) do SNC, quando não há quebra de BHE e BHL, entretanto, essa detecção ocorre algumas semanas após o início do quadro e atualmente apresenta indicação restrita (HAN et al., 2016; REZNICEK; BLOCH, 2010; STEINER et al., 2010).

A detecção de ácido nucleico do vírus no LCR é considerada método padrão ouro por vários autores para diagnóstico das meningoencefalites virais (nível evidência 1A), pois apresenta boa sensibilidade e especificidade, oferecendo resultados em até 48 horas (BENNETT et al., 2011; BOOKSTAVER et al., 2017; DUPUIS et al., 2011; DYER; CHISENHALL; MORES, 2007; MENDOZA et al., 2007a, 2007a; STEINER et al., 2010). Alta positividade pode ser obtida pela PCR se o material for colhido durante o período virêmico do paciente. Entretanto, questionam-se resultados positivos no LCR: Soares et al. (2011) e Studahl et al. (2013) sugerem correlação clínico-epidemiológica em pacientes com resultados positivos para o EBV, uma vez que o vírus pode estar latente; já Bastos et al. (2014) questionam se o EBV pode ser reativado na presença de outro vírus; Dupuis et al. (2011) encontraram resultados positivos para HHV6 em pacientes assintomáticos.

#### 1.4 Epidemiologia das meningoencefalites virais

Muitos estudos utilizaram a PCR no LCR para avaliar incidência e sazonalidade das meningoencefalites virais, além da correlação das características clínicas e líquóricas com o agente etiológico. Os resultados foram muito variáveis:

Han et al. (2016), em estudo retrospectivo de cinco anos, avaliaram 177 pacientes com meningite asséptica. O HEV foi o mais comum (38,4% dos casos positivos), seguido pelo VZV (14,1%).

Jarrin et al. (2016) realizaram estudo retrospectivo em pacientes com quadro de meningoencefalite (LCR com pleocitose e coloração de Gram negativa), o HEV foi agente mais identificado (20%), seguido do HSV2 (8,3%) e VZV (6,1%);

Nesher et al. (2016) realizaram estudo prospectivo observacional durante 14 anos. A pesquisa contou com uma primeira coorte (205 pacientes), quando a PCR ainda não estava disponível na prática clínica, e uma segunda coorte (118 pacientes) quando a técnica de PCR foi amplamente empregada. Na primeira coorte, apenas 8,3% dos pacientes tiveram etiologia definida, enquanto que na segunda coorte o resultado foi melhor (26,3%);

Dupuis et al. (2011) realizaram estudo prospectivo durante 40 meses em Nova York. Foram analisadas 2.357 amostras de LCR. Foram detectados: HEV (n=129), EBV (n=85), HSV1 e 2 (n=67), VZV (n=44), HHV6 (n=21) e CMV (n=10). HAdV e WNV também foram detectados.

No Brasil:

Soares et al (2011) correlacionou o quadro clínico e epidemiologia local ao se decidir quais agentes deveriam ser pesquisados. Nos casos de meningite, os principais agentes diagnosticados foram: HEV (50%), HSV, DENV e CMV. Já nos casos de encefalite os mais frequentes foram DENV, HSV1, CMV e EBV. Outro achado relevante foi LCR com celularidade normal em 75% dos pacientes com encefalite por dengue;

- Bastos et al (2014) pesquisaram 5 herpesvirus, HEV, flavivírus e ortobunyavírus em LCR de 165 pacientes com infecções de SNC na região amazônica. Os HEV foram os mais prevalentes. Sete pacientes apresentaram arboviroses: 3 vírus Oropouche e 4 DENV.

## 2 JUSTIFICATIVA

Mesmo com o uso da PCR, pouco se sabe sobre a etiologia de cerca de metade dos casos das meningoencefalites virais. Alguns estudos relatam que a etiologia não infecciosa corresponde a uma pequena parte dos casos (4%), o que sugere que muitos vírus ainda não foram identificados (JARRIN et al., 2016).

Razões para este fato podem ser a ausência de algoritmos diagnósticos adaptados para a realidade local, o tempo de coleta do LCR e a exclusão daqueles casos que não são classicamente linfomonocitários, além do foco na pesquisa dos agentes mais comuns.

O conhecimento da etiologia das meningoencefalites virais é importante porque permite o melhor manejo clínico do paciente, poupando gastos com o uso de medicações não pertinentes e reduzindo o tempo de internação. Permite compreender a história natural da doença e amplia o raciocínio do clínico diante do paciente, orientando mais rapidamente a investigação e tratamento adequados.

Conhecer a prevalência e a epidemiologia dos vírus que acometem o SNC, possibilita que outros pesquisadores avaliem sua própria realidade, que pesquisem por novas drogas antivirais e/ou vacinas. Para os gestores de saúde pública, estes dados permitem que medidas de controle possam ser tomadas.

Ao se avaliar pacientes com meningoencefalites virais, é necessário associar dados clínicos e epidemiológicos a um grande leque de possíveis agentes etiológicos. Venter et al. (2014) por exemplo, desenvolveram um painel de *macroarray* para diagnóstico de 29 patógenos, com aumento expressivo na taxa de diagnóstico (VENTER et al., 2014).

Tendo em vista a relevância clínica das infecções do SNC e a predominância da etiologia viral, além da baixa sensibilidade da capacidade diagnóstica atual, esta pesquisa visa ampliar o diagnóstico infecções do SNC em estudo no período de 2018 a 2022, em pacientes cujo LCR mostrou-se negativo para pesquisa de bactérias e fungos, com predomínio de células linfomonocitárias. O trabalho foi feito por PCR, pesquisando por 28 patógenos virais. Além de identificar o agente etiológico, associá-lo com características clínicas e laboratoriais.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Avaliar a etiologia das infecções virais do SNC, por PCR para 28 patógenos, em pacientes que frequentaram a Unidade de Emergência ou a Unidade Campus do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP/USP), de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022.

#### 3.2 Objetivos específicos

Identificar pela técnica de PCR, herpesvírus (1 a 7), flavivírus (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4, WNV, SLEV, ROCV, ILHV, ZIKV, YFV), alfavírus (EEEV, WEEV, VEEV, CHIKV, MAYV, AURAV), picornavírus (HEV e HPeV), poliomavírus (JCV), parvovírus (EB19), adenovirus humano (HAdV) e coronavírus (SARS-CoV-2) no LCR de pacientes com infecções do SNC.

Correlacionar os agentes etiológicos encontrados com o *status* imunológico, idade, sexo, atividade profissional e comorbidades dos pacientes.

Correlacionar o agente etiológico com os sinais e sintomas apresentados e o desfecho clínico da doença nos pacientes infectados.

Correlacionar o agente etiológico com achados de exames de imagem e líquóricos.

Correlacionar o agente etiológico com as principais síndromes clínicas apresentadas pelos pacientes.

Reconhecer o cenário regional de circulação dos vírus causadores de infecções do SNC incluindo seus padrões clínicos.

Correlacionar a circulação do agente encontrado com temperatura média mensal e índice pluviométrico médio mensal.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Local de estudo

Neste trabalho, foi examinado o líquido de 195 pacientes atendidos na Unidade de Emergência ou na Unidade do Campus do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (HC-FMRP/USP), de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022.

O HC-FMRP/USP fornece atendimento terciário a casos provenientes de 26 cidades do Departamento Regional de Saúde XIII (DRS XIII) do estado de São Paulo; as coletas de LCR foram realizadas pela equipe médica assistente nas 2 unidades hospitalares. Os pacientes foram incluídos no estudo porque tiveram pesquisa no LCR negativa para fungos e bactérias.

Os testes diagnósticos foram realizados no Centro de Pesquisa em Virologia (CPV), Departamento de Clínica Médica, da FMRP/USP e no Laboratório de Biologia Molecular Avançada do Hemocentro. A pesquisa de JCV foi realizada pelo laboratório de Virologia do HC-FMRP/USP, sob demanda da equipe clínica assistente.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Número do Parecer: 2.790.361) e foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo, através dos projetos Temático Nº 19/26119-0 (vigência 01/06/2021 a 31/05/2026), Regular Nº 18/00837-1 (vigência 01/06/2018 a 31/05/2020).

### 4.2 Amostras de LCR

A punção lombar é prática diagnóstica padrão em pacientes com infecção do SNC. Após os exames líquóricos rotineiros de celularidade e bioquímica, foram analisadas alíquotas de 1ml do LCR de todos os pacientes admitidos com suspeita de infecção do SNC e negativos para fungos e bactérias.

Os participantes apresentavam infecção aguda com predomínio líquórico de mononucleares. Foram excluídos pacientes com infecções crônicas ou doenças provavelmente não infecciosas do SNC. Também foram excluídas amostras cujos pacientes ou seus responsáveis legais recusaram a fazer parte do estudo. Foram recusadas amostras contaminadas, de má qualidade ou colhidas após 21 dias do início da doença.



As amostras líquóricas foram armazenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  para preservação do material genético.

#### 4.3 Testes diagnósticos (desenho experimental)

Após extração de DNA e RNA das amostras de LCR, os testes diagnósticos foram realizados em 4 plataformas de PCR:

a) PCR em tempo real (qPCR) utilizando kit comercial para detecção de patógenos comuns do SNC;

b) PCR convencional segundo protocolo desenvolvido e validado pelo CPV (BRONZONI et al., 2004) para detecção de flavivírus e alfavírus;

Para a PCR convencional, visando ao diagnóstico de vírus de RNA, preliminarmente fez-se a transcrição reversa (RT) do RNA, para obter o DNA complementar (DNAc).

c) qPCR, utilizando kit comercial para a detecção de SARS-CoV-2.

d) os resultados de testes para JCV, que eram indicados pela equipe médica assistente, foram realizados no Laboratório de Virologia do HC-FMRP/USP e obtidos a partir da análise dos prontuários dos pacientes.

##### 4.3.1 Extração de DNA/RNA

Para a extração do DNA/RNA utilizaram-se 200 $\mu\text{l}$  de líquido e o Biopur Kit de Extração Mini Spin Vírus DNA/RNA<sup>®</sup> (Mobius LifeScience, Brasil), que extrai ambos os ácidos nucleicos. O procedimento foi feito de acordo com instruções do fabricante. Em suma, em 200 $\mu\text{l}$  de amostra adicionaram-se 5 $\mu\text{l}$  de proteinase K e 200 $\mu\text{l}$  da solução tampão de lise; o material foi homogeneizado e adicionou-se 5,6 $\mu\text{l}$  do carreador de RNA e incubou-se por 5 minutos a temperatura ambiente. Na sequência, adicionaram-se 200 $\mu\text{l}$  de etanol (Merck<sup>®</sup>) e novamente homogeneizou-se e incubou-se a temperatura ambiente por 5 minutos. O lisado foi transferido para tubo com coluna de sílica e centrifugado a 4.000g por 5 minutos e o sobrenadante foi descartado. Para lavagem da membrana, adicionou-se 400 $\mu\text{l}$  da solução tampão de lavagem V1 e centrifugou-se a 11.000g por 30 segundos; após isso adicionaram-se 400 $\mu\text{l}$  da solução tampão de lavagem V2 seguida por nova centrifugação, e por último, acrescentaram-se 200 $\mu\text{l}$  da solução tampão de lavagem V2 e novamente, centrifugou-se a 20.000g por 5 minutos. Após cada centrifugação o sobrenadante foi descartado. Por fim, a coluna foi incubada a  $56^{\circ}\text{C}$  com tampa aberta em banho seco e o

DNA/RNA foi eluído em 30µl de água livre de RNase e nucleotídeos (DPEC), pré-aquecida a 70°C.

#### 4.3.2 Transcrição reversa

Para a transcrição reversa do RNA, utilizou-se a enzima M-MLV (Moloney Murine Leukemia Virus Transcriptase Reverse), Sigma-Aldrich®. Para tanto, a 5µl de amostra acrescentou-se 1µl de primers randômicos, 1µl de dNTP (nucleotídeos a 10nM), 5µl de solução tampão e 1µl da M-MLV. Todos os reagentes foram originalmente fornecidos com a enzima. A mistura foi completada para o volume final de 20µl com água DPEC e levada ao termociclador nas seguintes condições: 25°C por 10 minutos, 37°C por 60 minutos e 70°C por 15 minutos. O DNAc foi armazenado a -70°C até a realização da PCR.

#### 4.3.3 qPCR para detecção de patógenos comuns do SNC

Para detecção de HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HAdV, EB19, HEV e HPeV utilizou-se o kit XGen Multi Neuro 9® (Mobius LifeScience, Brasil), seguindo as instruções do fabricante. Trata-se de uma qPCR “one step”, ou seja, o RNA viral é transcrito em DNAc seguido pela reação de PCR em um único tubo. A detecção do patógeno é feita pelo aumento de fluorescência observada a partir da sonda correspondente que é duplamente marcada. Para controle interno da reação e da extração, o kit utiliza o vírus do mosaico do capim branco e o CMV murino, que foi adicionado a cada amostra e aos controles positivo e negativo. Segundo o manual, o kit apresenta 100% de especificidade e 95% de sensibilidade para cada patógeno testado. O mix foi levado ao termociclador ABI7500 (Applied Biosystems®), recomendado pelo fabricante, nas seguintes condições: 50°C por 15 segundos (1ciclo), 94°C por 1 minuto (1 ciclo), 94°C por 8 segundos e 60°C por 1 minuto (40 ciclos).

#### 4.3.4 PCR para detecção de flavivírus e alfavírus

Para detecção dos flavivírus utilizou-se o protocolo desenvolvido por Bronzoni et al. (2004). Primeiramente realizou-se uma PCR para amplificação genérica de flavivírus e outra para alfavírus onde a cada 8µl de DNAc adicionaram-se 5µl de solução tampão, 1µl de dNTP 10mM, 0,2 µl de enzima Taq polimerase high Platinum® (Termofisher-

Invitrogen), 2µl de MgCl<sub>2</sub> 50nM e 1,5µl de *primers* FG1 e FG2 10nM (para flavivírus) ou 1,5µl de *primers* M2W 50uM e M3W 100uM (para alphavírus) e o volume final foi completado para 50µl com água DPEC.

As misturas de reação foram levadas ao termociclador já citado, nas seguintes condições: 1 minuto a 94°C, 1 minuto a 53°C, 1 minuto a 72°C por 30 ciclos e após 72°C por 5 minutos, um único ciclo.

Os produtos das PCRs genéricas foram então levados a uma segunda PCR para DENV1, DENV2, DENV3, DENV4, YFV, WNV, ROCV, ILHV, SLEV E ZIKV, e outra PCR para detecção de CHIKV, MAY, AURAV, EEEV, VEEV, WEEV. Para cada 1µl do produto da reação anterior, acrescentou-se 5µl da solução tampão 10x, 1µl de dNTP 10mM, 1µl de *primer* (10uM) para cada vírus citado, 2µl de MgCl<sub>2</sub> 50mM, 0,2µl de enzima Taq polimerase High Platinum<sup>®</sup> e o volume final foi completado para 50µl com água DPEC. A mistura de reação foi levada ao termociclador já mencionado, nas condições citadas para a PCR genérica.

Os *amplicons* foram visualizados em gel de agarose a 2% e cada produto mostrando um tamanho específico para cada vírus, permite o diagnóstico. Em cada sequência de testes foi acrescentado um controle positivo e outro negativo (neste caso água DEPC).

#### 4.3.5 qPCR para detecção de SARS-CoV-2

Para detecção de SARS-CoV-2 utilizou-se o kit GeneFinder<sup>®</sup> COVID Fast RealAmp kit (Osang Healthcare Co, Coreia/ Instituto Butantã), liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA- sob o registro 81914040006. Os testes foram feitos seguindo as instruções do fabricante. Trata-se também de uma qPCR “*one step*”. Segundo o manual, o kit possui limite de detecção de 2 cópias/µl para o gene N e de 5 cópias/µl para os genes RdRp e E, além de 100% de especificidade em relação ao patógeno testado. A mistura de reação foi levada ao termociclador ABI7500 Fast (Applied Biosystems<sup>®</sup>), recomendado pelo fabricante, nas seguintes condições: 50°C por 5 minutos (1ciclo), 95°C por 20 segundos (1 ciclo), 95°C por 1 segundo e 58°C por 30 segundos (45 ciclos).

#### 4.4 Análise de prontuários

Foram analisados prontuários clínicos dos pacientes participantes do estudo. Os nomes e registros foram ocultados e cada amostra recebeu um número de acordo com a ordem de recebimento.

Em todos os casos, coletaram-se os seguintes dados clínicos: data de nascimento, sexo, profissão, procedência, idade e ocorrência de febre, cefaleia, convulsão, rigidez de nuca, vômitos, alterações visuais, alteração auditiva, alteração de fala, alterações de marcha, alterações de olfato, parestias, plegias, parestesias, alteração de consciência, alteração de memória, alteração de comportamento (confusão, alucinação, delírio, agressividade, hipoatividade, hipoafetividade, etc.), alteração de esfíncter, coma, condição imunológica, presença de comorbidades, presença de sinais e sintomas associados como alterações de pele, de trato gastrointestinal ou respiratório. A evolução da doença foi descrita como a) cura, b) cura com sequelas ou evolução para doença crônica e c) óbito. Cada parâmetro clínico foi preenchido com critério sim/não (presentes ou ausente).

As ocupações/atividades profissionais relatadas foram agrupadas segundo o convívio com outras pessoas, tipo de ambiente em que vivem, mobilidade na profissão ou exposição a secreções, produtos e materiais diversos:

Atividade 1- pessoas que permanecem sempre no lar, em instituições, escolas, em privação de liberdade, em “home office” e convivem sempre com as mesmas pessoas/cuidadores;

Atividade 2- pessoas que praticam atividades diversas, com contato com produtos inorgânicos e tem mobilidade dentro do ambiente de trabalho (não ficam restritas o tempo todo em um cômodo): atividades de limpeza, garçons, reparos de máquinas/veículos, trabalhadores de construção, etc;

Atividade 3 - atividades que envolvem contato com outras pessoas ou secreções humanas e animais, como as dos profissionais de saúde, vendedores, atendentes de loja, *personal trainer*, cuidadores, porteiros, professores, etc;

Atividade 4 - atividades administrativas, sem contato com pessoas externas, restritas a um ambiente fechado, durante a jornada de trabalho: profissionais de informática, escritórios, recursos humanos, etc;

Atividade 5 - atividades ao ar livre, ou sem local restrito de trabalho, como as dos caminhoneiros, motoristas, motoboys, vendedores ambulantes, entregadores, etc;

Atividade 6- pessoas que desempenham atividades em ambientes silvestres ou rurais;

Atividade 7- pessoas em situação de rua e em prostituição;

Atividade 9 - quando não houver informações em prontuário.

Quanto aos exames complementares, consideraram-se resultados de exames de imagem (tipo de lesão e localização anatômica) e dados liquóricos (celularidade, porcentagem de mononucleares e polimorfonucleares, dosagem de glicose, de proteínas e de lactato). Quando haviam várias coletas do LCR de um mesmo paciente, considerava-se a amostra mais próxima em relação ao início dos sintomas.

#### 4.5 Análise de dados

Teste de Qui-quadrado e de Mann-Whitney foram utilizados para comparar porcentagens e médias respectivamente. *Odds ratio* com intervalo de confiança de 95% foram utilizados para avaliar associação entre dados clínicos, liquóricos e a síndrome clínica apresentada pelo paciente com o agente etiológico encontrado, considerando significativos aqueles que tinham  $p < 0.05$ .

## 5 RESULTADOS

De 01/01/2018 a 31/12/2022, foram analisadas 1.438 amostras do LCR de pacientes do HC-FMRP/USP e destas, apenas aquelas de 195 pacientes se enquadraram nos critérios de inclusão.

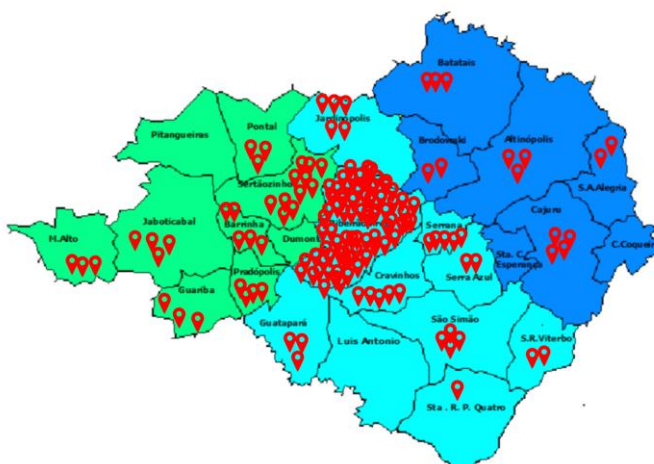
### 5.1 Características dos pacientes estudados

Dos 195 pacientes participantes do estudo, 104(53,3%) eram do sexo masculino e 91(46,7%) do sexo feminino. Em relação à idade, 57(29,2%) tinham de 0 a 18 anos, 46(23,6%) pacientes de 19 a 35 anos; 35(18%) de 36 a 50 anos, 45(23%) de 51 a 70 anos e 11(6,3%) tinham mais de 70 anos de idade.

Proveniência dos pacientes participantes do estudo:

a) 153(78,5%) provenientes da DRS XIII local- (Altinópolis=3, Barrinha=5, Batatais=3, Brodowski= 2, Cajuru=4, Cravinhos=5, Guariba=3, Guatapar=3, Jaboticabal=4, Jardinpolis=5, Monte Alto=3, Pontal=3, Pradpolis=4, Ribeir Preto=76, Santa Rita do Passa Quatro=1, Santa Rosa do Viterbo=2, Santo Antnio da Alegria=2, São Simo=4, Serra Azul=2, Serrana=5, Sertozinho=14);

Figura 8- Pacientes provenientes da DRS-XIII



Fonte mapa: (CAPELI, 2014), anotaes da autora.

b) 26(13,3%) eram provenientes de outras cidades do estado de São Paulo- (Araraquara=2, Avar=1, Barretos=3, Boa Esperança do Sul=1, Franca=2, Igarapava=1,

Itápolis=1, Jandira=1, Jaú=1, Limeira=2, Morro Agudo=1, Olímpia=1, Orlândia=1, Osasco=1, Ouroeste=1, Guaira=1, Santa Cruz das Palmeiras=1, São Carlos=1, São Joaquim da Barra=2, Viradouro=1);

Figura 9- Procedência de pacientes de outras cidades do estado de São Paulo



Fonte: (SÃO PAULO, 2023) Pinos em vermelho indicam procedência de cada paciente; em azul, indica a cidade de Ribeirão Preto (anotações da autora).

c) 5(2,6%) eram provenientes de outros estados brasileiros - (Pratápolis/MG=1, Muzambinho/MG=1, Uberlândia/MG=1, Porto Velho/RO=1 e Vilhena/RO=1);

Figura 10- Procedência de pacientes de outros estados brasileiros



Fonte: própria autora

d) não foram encontrados dados sobre a procedência de 11(5,6%) pacientes.

Quanto à ocupação/atividade profissional, dos participantes, observou-se: atividade 1 = 75(38,5%) pessoas, atividade 2 = 21(10,8%), atividade 3 = 23(11,8%), atividade 4 = 5(2,6%), atividade 5 = 8(5,2%), atividade 6 = 3(1,5%), atividade 7 = 3(1,5%) e atividade 9 = 55(28,2).

Os sinais/sintomas neurológicos mais encontrados nos participantes do estudo, em ordem decrescente, foram: febre(n=74), convulsão(n=64), paresia(n=64), cefaleia(n=56), alteração de marcha(n=55), alteração de consciência(n=48), parestesia(n=41), alteração de comportamento(n=38), alteração visual(n=36), vômitos(n=26), alteração de memória(n=24), alteração de fala(n=23), coma(n=20), alteração de esfíncter(n=20), plegias(n=18), rigidez de nuca(n=11), alteração auditiva(n=5) e alteração do olfato(n=3).

Considerando sinais e sintomas relativos a outros sistemas/aparelhos, 25 pacientes apresentaram algum tipo de exantema, 12 tiveram alterações gastrointestinais e 36 apresentaram alguma alteração respiratória. Trinta e nove pacientes apresentaram alguma condição supressora do sistema imune.

As comorbidades ou hábitos de risco mais comuns nos pacientes participantes do estudo foram: hipertensão arterial sistêmica-HAS(n=27), diabetes mellitus tipo 2 - DM2(n=23), obesidade(n=8), síndrome da imunodeficiência adquirida-SIDA(n=16), transplante de órgãos ou células(n=6), uso de imunossupressores(n=9), neoplasia em tratamento(n=8), insuficiência renal-IR(n=7), cardiopatia(n=4), COVID-19(n=6), uso de substâncias psicoativas proibidas(n=13), etilismo(n=16) e tabagismo(n=7). Entretanto outras condições, como síndromes genéticas, alterações psiquiátricas, hepatopatias, também foram encontradas.

O desfecho clínico foi favorável em 77(39,5%) pacientes, 20(10,2%) evoluíram para óbito e 100(50,3%) permaneceram com sequelas ou evoluíram para doenças crônicas.

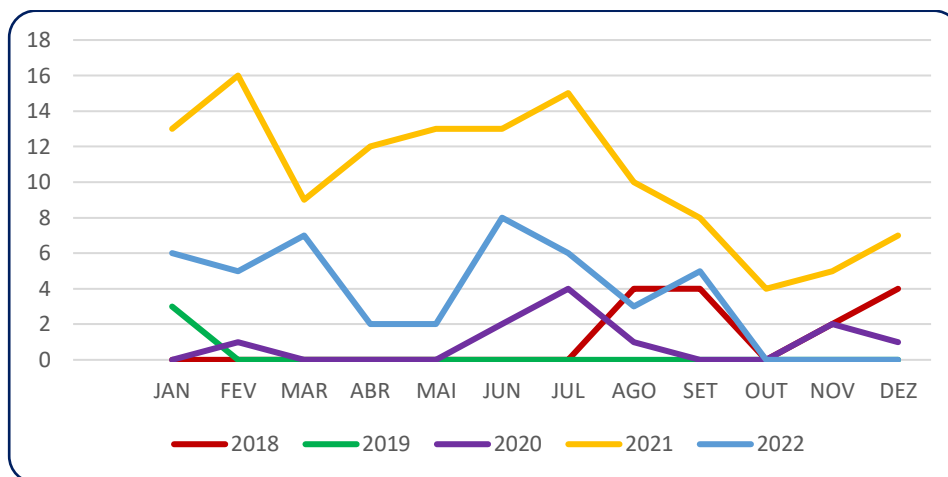
## 5.2 Resultados dos exames líquóricos e dos exames de imagem analisados

Das 195 amostras líquóricas testadas, 14 foram coletadas no ano de 2018, 3 foram no ano de 2019, 11 foram no ano de 2020, 126 no ano de 2021 e 44 no ano de 2022. Nos anos de 2018 e 2019 não foram recebidas amostras da Unidade de Emergência do HC-FMRP/USP.

Observou-se uma tendência a maior número de casos suspeitos de infecção viral do SNC nos meses de janeiro, fevereiro, e de maio a julho (Gráfico 1), porém, sem significado estatístico.



Gráfico 1- Número de casos suspeitos de infecção viral do SNC, segundo mês e ano



(eixo x= mês/ano; eixo y=número de casos)

A celularidade líquórica variou entre 0 e 725 células/mm<sup>3</sup> (média 37,95), sendo que em 121(62%) amostras esta celularidade estava normal. Portanto, observou-se em 54(27,7%) amostras líquóricas uma pleocitose discreta (até 100 células/mm<sup>3</sup>) e em 20(10,3%) amostras pleocitose intensa (maior que 100 células/mm<sup>3</sup>). Apenas 5(2,6%) amostras apresentaram hipoglicorraquia (glicose menor que 50mg/dl) e em 190(97,4%) amostras a glicorraquia esteve dentro da normalidade.

A proteinorraquia variou entre 11 e 504 mg/dl (média 62,3). Observou-se hiperproteinorraquia em 89(45,6%) amostras e proteína normal em 106(54,4%) amostras, considerando normal proteína menor que 44mg/dl, segundo método utilizado no HC-FMRP/USP.

Os teores de lactato no LCR estavam elevados (maior que 2mmol/ml) em 40(35,4%) amostras e normal em 73(64,6%). Entretanto na quase totalidade das amostras provenientes do *campus* essa dosagem não foi realizada.

Os exames de imagem (RMN ou tomografia computadorizada) mostraram-se normais em 87(44,6%) pacientes e 89(45,6%) exibiram alterações em uma ou mais regiões do encéfalo. Em 19(9,8%) casos não se encontrou laudo oficial de exame em prontuário. As regiões mais afetadas foram: alterações difusas(n=31), nervo/quiasma óptico(n=10), região occipital(n=9), região frontal(n=8), temporal(n=6), periventricular(n=6), região mesial(n=4) e região temporal(n=4). Foram observadas alterações de imagem em quase todas as regiões do SNC. Os padrões lesionais mais encontrados foram: lesões atroficas(n=24), vasculite/microangiopatia/outras alterações vasculares(n=19),

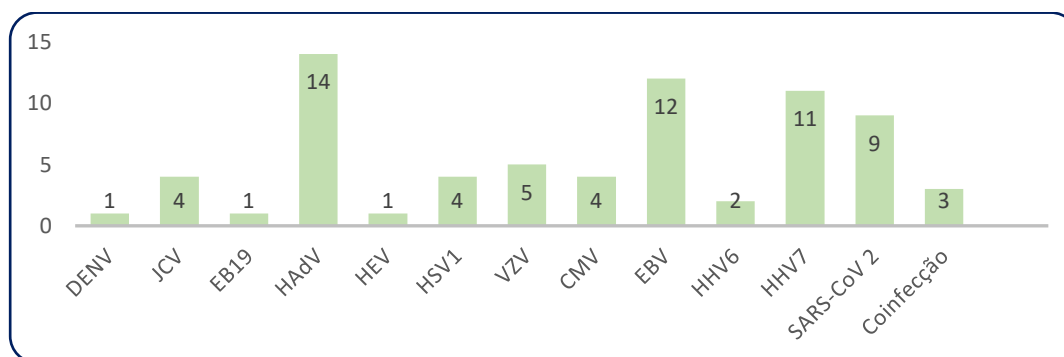
desmielinização(n=12), processo inflamatório(n=11), hipodensidade(n=10), espessamento paquimeningeo(n=6), edema vasogênico(n=4), lesão destrutiva e/ou tumefativa(n=3), micro abscessos(n=2) e gliose(n=1).

### 5.3 Resultados dos testes diagnósticos para vírus infectantes no LCR

Das 195 amostras testadas, 65(33,3%) testaram positivas para um ou mais patógenos.

Os patógenos encontrados foram: HAdV=14(20,5%), EBV=12(17,5%), HHV7=11(16,2%), SARS-CoV-2=9(13,2%), VZV=5(7,4%), HSV1=4(5,9%), CMV=4(5,9%), JCV=4(5,9%) e HHV6=2(3%). Os vírus HEV, EB19 e DENV3 tiveram 1 (1,5%) infectado cada. Também se observaram 3 casos de coinfeção: a) HHV7 e VZV, b) HHV7 e HAdV, c) EBV e HAdV. Portanto, totalizaram-se 68 detecções em 65 amostras.

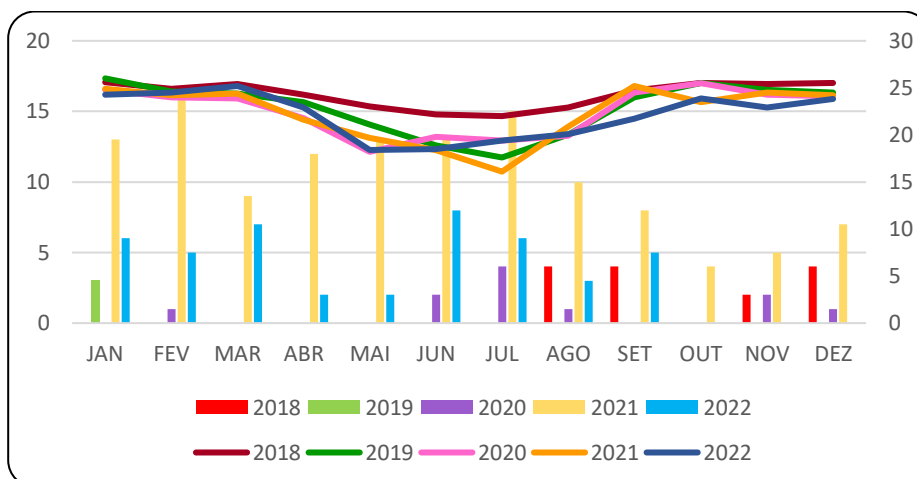
Gráfico 2- – Patógenos encontrados nas amostras líquóricas



(y=número de detecções; x= patógeno encontrado)

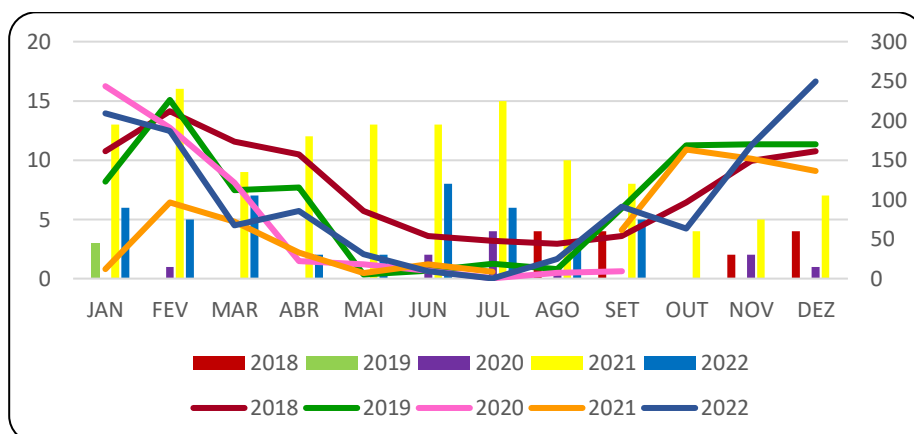
Observou-se maior frequência de detecção viral em meses de temperatura mais amena, (Gráfico 3), assim como houveram mais casos nos meses mais chuvosos (Gráfico 4), porém sem correlação estatística. Não houve correlação entre os casos de infecção viral do SNC com média pluviométrica mensal (Gráfico 4). Aparentemente, os vírus que mais frequentemente infectaram o SNC (HAdV, EBV, HHV7 e SARS-CoV-2) causaram doença o ano todo (Apêndice- A).

Gráfico 3- Vírus detectados e temperatura média mensal\* de 2018 a 2022



\*Dados do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), cedidos para a autora. (barras: número de casos; linhas: temperatura média; eixo y à esquerda= número de casos e à direita temperatura média em graus Celsius).

Gráfico 4- Vírus detectados e média pluviométrica\* mensal de 2018 a 2022



\*Dados do INMET, cedidos para a autora. (colunas=casos detectados; linhas = média pluviométrica; eixo y à esquerda número de casos e à direita valor da pluviosidade em mm<sup>3</sup> de água).

Ao se verificar a hipótese diagnóstica final da equipe assistente, a etiologia da doença neurológica (infecciosa ou não), foi confirmada em 104(53,3%) casos, sendo atribuída etiologia viral a 33,8% dos casos. O vírus influenza A foi atribuído como etiologia a um caso, porém não foi testado no LCR, apenas em secreção respiratória. Não foi possível detectar nenhum vírus em 49(25,1%) casos, apesar de suspeita de doença viral. Trinta e oito (19,5%) casos foram considerados como de origem autoimune ou inflamatória (não infecciosas) e em 42(21,5%) ficaram como etiologia ainda a esclarecer.

Tabela 1- Etiologia provável das doenças do SNC em pacientes com LCR linfomonocitário

Etiologia	Número	Porcentagem
Viral	66*	33,9%
Negativas	49	25,1%
Não Infecciosa	38	19,5%
A Esclarecer	42	21,5%
Total	195	100%

\*1 caso influenza A

#### 5.4 Características dos pacientes de acordo com a detecção viral

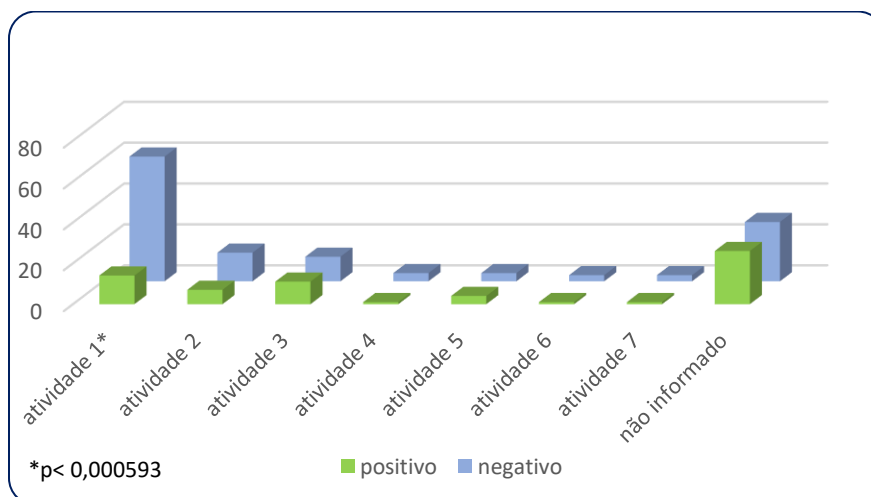
Não se observou diferença entre os pacientes que testaram positivo ou negativo em relação à procedência e sexo; entretanto observou-se uma maior ocorrência de infecções virais em pessoas entre 0-18 anos ( $p < 0,002647$ ) e entre 19 e 35 anos ( $p < 0,017061$ ).

Tabela 2- Caracterização dos pacientes com infecção viral do SNC quanto a sexo e idade

Características	Positivos	Negativos	
<b>Sexo</b>			
Masculino	38	66	
Feminino	27	64	
<b>Idade</b>			
0-18 anos	10	47	$P < 0,00002647$
19-35 anos	22	24	$P < 0,017061$
36-50 anos	13	23	
51-70 anos	17	28	
>70 anos	3	8	
<b>Total</b>	65	130	

Também se observou maior risco de infecção viral naquelas pessoas classificadas na atividade/ocupação 1 ( $p < 0,0000593$ ).

Gráfico 5- Atividade profissional dos pacientes com infecção viral do SNC

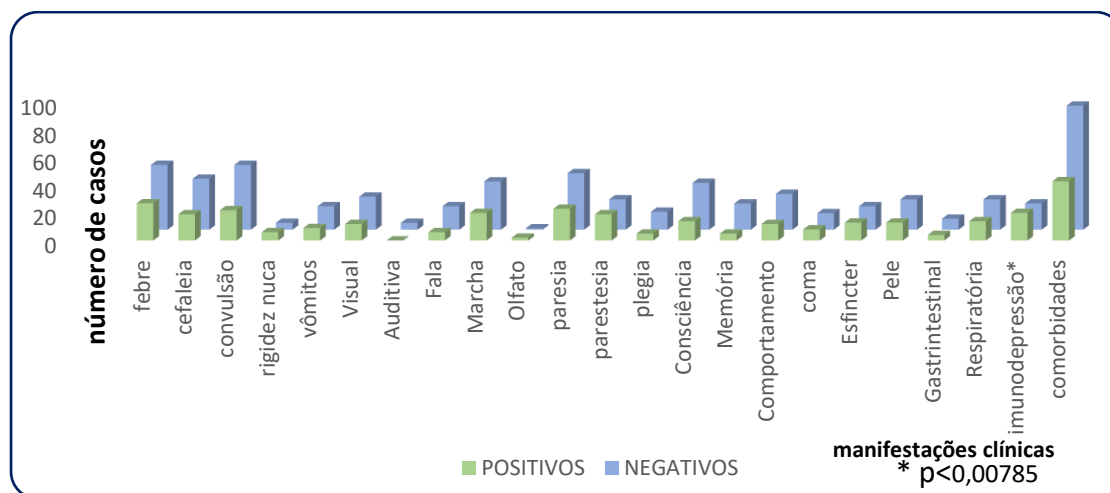


(eixo x= atividade profissional, y= número de casos).

Em relação aos sintomas clínicos apresentados, os pacientes com infecção viral do SNC apresentaram mais frequentemente febre(n=27), paresia(n=23), convulsão(n=22), alteração de marcha(n=20), cefaleia(n=19), parestesia(n=19), alteração de consciência(n=14), alteração de esfíncter(n=13), alteração de comportamento(n=12), alteração visual(n=12), vômitos(n=9), coma(n=8), alteração de fala(n=6), alteração de memória(n=5), plegia(n=5) e alteração de olfato(n=3). Não se observaram diferenças significativas nas manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com detecção viral positiva ou negativa.

A ocorrência de alterações de pele, sintomas gastrointestinais e respiratórios não diferiu entre os grupos, porém a imunodepressão mostrou-se como fator de risco para infecções virais do SNC ( $p < 0,00785$ ).

Gráfico 6- Sinais e sintomas presentes nos pacientes com infecção viral do SNC



(eixo x= manifestações clínicas, y= número de casos).

O desfecho clínico dos pacientes participantes do estudo foi semelhante em ambos os grupos (tabela 3).

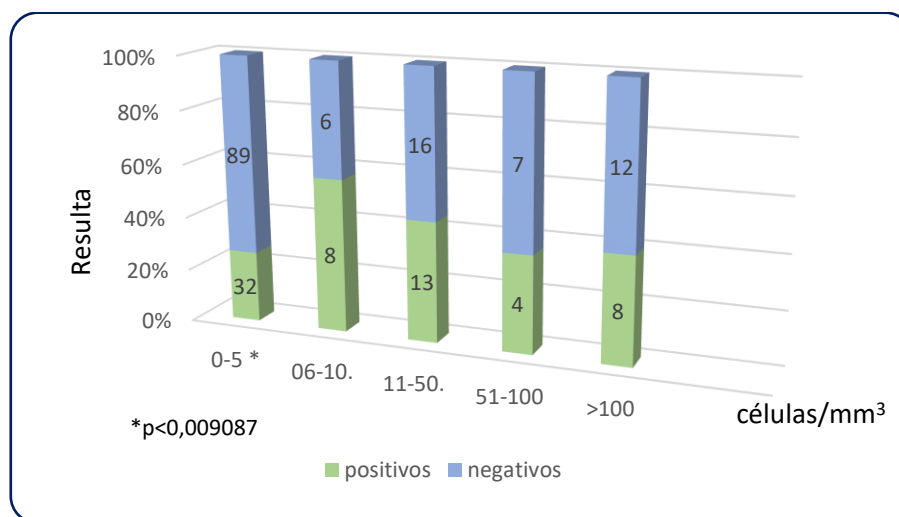
Tabela 3- Evolução clínica dos pacientes segundo o diagnóstico de infecção viral do SNC

Evolução clínica	Positivos	Negativos	Total
<b>Cura</b>	25	52	77
<b>Óbito</b>	8	10	18
<b>Doença crônica ou sequelas</b>	32	68	100
<b>Total</b>	65	130	195

Observou-se maior ocorrência de alterações de imagem entre os pacientes com detecção viral no SNC: 38(62,3%), daqueles 62 que tinham laudos de imagens no prontuário ( $p<0,035891$ ). Por outro lado, 63(44,7%) dos 114 participantes com imagens analisadas apresentaram anormalidades sem detecção viral no líquido. Não houveram diferenças entre o padrão de alteração nem na localização das lesões neurológicas entre os grupos.

Observou-se uma correlação entre detecção viral e baixa celularidade no LCR: 32 amostras positivas estavam normais, ou seja, até 5 células/ml ( $p<0,00908$ ).

Gráfico 7- Correlação entre celularidade líquórica e infecção viral



Outros parâmetros líquóricos, não exibiram correlação com infecção viral do SNC, como se observa na Tabela- 4.

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos líquóricos entre os pacientes de acordo com a detecção viral no LCR

LCR	Positivos	Negativos
<b>Proteína*</b>		
Normal	33	79
Aumentada	32	57
<b>Glicose*</b>		
Baixa	2	3
Normal	63	127
<b>Lactato*</b>		
Normal	14	59
Aumentado	16	34
Não Avaliado	35	37

\*valores de referência: proteína <44mg/dl; glicose <50mg/dl e lactato < 2mmol/ml.

Os diagnósticos finais dos pacientes com infecção viral do SNC foram: encefalite(n=13), meningoencefalite(n=7), meningite(n=6), SGB(n=6), mielite(n=5), convulsão isolada(n=4), AVC(n=4), neurite óptica(n=4), febre sem sinais de localização(n=3), encefalomielite(n=2), síndromes paralíticas(n=2), demência ou perda memória(n=2), paralisia de nervo craniano(n=1), encefalopatia(n=1), polineuropatia(n=1) e tumor cerebral(n=1).

### 5.5 Correlação entre vírus detectados no LCR e diagnóstico sintomático dos pacientes

#### - HAdV:

O HAdV foi detectado em 14 casos, sendo 2 casos de encefalite, 2 de meningite, 2 de mielite, 2 de SGB, 1 de encefalomielite, 1 de meningoencefalite, 1 de paralisia flácida aguda, 1 de paralisia de nervos cranianos, 1 de neurite óptica e 1 de febre sem sinais de localização. Os sinais clínicos predominantes nas infecções pelo HAdV foram: convulsão(n=4), paresia, cefaleia e alteração visual(n=2). A celularidade no LCR variou entre 0 e 70 céls/ml.

#### -EBV

O EBV foi detectado em 12 casos, sendo um de coinfeção com o HAdV. Os diagnósticos foram mielite(n=4), meningoencefalite(n=3), encefalopatia(n=1), neurite óptica(n=1), meningite(n=1), convulsão isolada(n=1), encefalite(n=1) e tumor cerebral(n=1). Sete dos 12 casos diagnosticados de infecção pelo EBV ocorreram em pacientes imunodeprimidos, e esta associação foi significativa ( $p < 0,021957$ ). A celularidade líquórica variou entre 0 e 725 céls/ml. Os sintomas mais observados foram convulsão(n=4) e paresia(n=3).

- HHV7

O HHV7 foi detectado em 11 casos, sendo 2 de coinfeção (HHV7+VZV e HHV7+HAdV). Os diagnósticos foram: encefalite(n=5), neurite óptica, SGB, mielite e paralisia flácida aguda(n=1). Os sinais predominantes em cada caso foram paresia(n=4) e cefaleia(n=2). A celularidade no LCR variou entre 0 e 450 céls/ml. Apenas um paciente era imunodeprimido e 2 apresentaram lesões de pele (um durante e outro antes do quadro neurológico).

-SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 foi detectado em 9 casos, sendo os diagnósticos: AVC(n=2), convulsão isolada(n=2), demência ou perda de memória(n=2), meningoencefalite(n=1), encefalomielite(n=1) e SGB(n=1). A celularidade variou entre 1 e 36céls/ml. As queixas mais comuns foram convulsão(n=4), paresia(n=3) e alteração de memória(n=2). Apenas 2 pacientes eram imunodeprimidos. Cinco dos 9 pacientes apresentaram quadro respiratório antes da manifestação neurológica e os outros foram assintomáticos. Além do LCR, todos os 9 pacientes apresentaram também detecção viral em swab nasal.

- VZV

Este vírus foi causador de 5 casos de infecção do SNC, sendo eles: AVC(n=2), encefalite(n=2) e SGB(n=1). Paresia foi a queixa mais comum(n=3). Detectou-se entre 0 e 365 células/ml no LCR. Todos os pacientes eram imunocompetentes e apenas um apresentou herpes zoster 4 meses antes do quadro neurológico.

- HSV1

Foi detectado em 2 casos de encefalite, 1 de meningoencefalite e 1 de convulsão isolada. Convulsão e alteração do nível de consciência foram os sinais mais encontrados. A celularidade variou entre 9 e 203 céls/ml.

- CMV

Foi detectado em 1 caso de meningite, 1 caso de encefalite, 1 de meningoencefalite e 1 de febre sem sinais de localização; cujas queixas foram de convulsão, febre e alteração



de consciência. A celularidade encontrada no LCR foi 2 e 60 céls/ml. Três dos quatro casos de detecção de CMV ocorreram em pacientes imunodeprimidos ( $p < 0,0829$ ).

- JCV

Foi detectado em 3 casos de LEMP e um caso de febre e paresia. Todos os pacientes são imunossuprimidos ( $p < 0,013045$ ), sendo 2 portadores de esclerose múltipla em uso de natalizumabe, um em tratamento para leucemia e neutropênico no período, e o último tinha SIDA. A queixa mais comum foi paresia e a celularidade no LCR variou entre 2 e 13 céls/ml.

- HHV6

Foi detectado em 1 caso de neurite óptica e 1 caso de meningite. Foram encontradas 3 e 4 céls/ml nas amostras líquóricas.

- HEV

Foi detectado em um caso de meningite (em adulto) cuja queixa principal foi rigidez de nuca e a celularidade líquórica foi igual a 1.200 céls/ml.

-EB19:

Foi detectado em um caso de SGB cuja queixa foi de paresia e a celularidade líquórica foi igual a 3céls/ml.

- DENV3

Foi detectado em um caso de encefalite (criança) cuja alteração principal foi convulsão e apresentava 1 cél/ml no LCR, além de PCR positivo para DENV também no sangue. Vale ressaltar que houve um caso de uma mulher de 71 anos com quadro de dengue confirmado por PCR no sangue que evoluiu para AVC; o diagnóstico final foi de “*mimi stroke*” devido à dengue, entretanto a PCR no LCR veio negativo.

Tabela 5- - Correlação entre vírus detectados, diagnóstico sindrômico e parâmetros clínicos/liquóricos

Agente	Diagnóstico	Sintoma	Cel LCR
<b>B19</b>	SGB	paresia	3
<b>DENV3</b>	encefalite	convulsão	13
<b>HEV</b>	meningite	rigidez de nuca	1.200
<b>HHV6</b>	meningite	febre	4
<b>HHV6</b>	neurite óptica	alt. visual	3
<b>HSV1</b>	convulsão	convulsão	67
<b>HSV1</b>	encefalite	alt consciência	203
<b>HSV1</b>	encefalite	convulsão	70
<b>HSV1</b>	meningoencefalite	alt. consciência	9
<b>CMV</b>	encefalite	convulsão	60
<b>CMV</b>	meningoencefalite	alt. consciência	37

<b>CMV</b>	meningite	convulsão	inc
<b>CMV</b>	febre sem sinais localização	febre	2
<b>VZV</b>	encefalite	paresia	4
<b>VZV</b>	encefalite	cefaleia	365
<b>VZV</b>	AVC	paresia	2
<b>VZV</b>	SGB	paresia	0
	<b>continua</b>		
	continuação		
<b>VZV</b>	AVC	alt. Fala	2
<b>SARS-CoV-2</b>	AVC	alt. consciência	3
<b>SARS-CoV-2</b>	AVC	paresia	0
<b>SARS-CoV-2</b>	meningoencefalite	convulsão	36
<b>SARS-CoV-2</b>	convulsão	convulsão	2
<b>SARS-CoV-2</b>	encefalomielite	paresia	10
<b>SARS-CoV-2</b>	convulsão	convulsão	3
<b>SARS-CoV-2</b>	demência	alt. memória	0
<b>SARS-CoV-2</b>	demência	alt. memória	3
<b>SARS-CoV-2</b>	SGB	paresia	1
<b>HHV7</b>	encefalite	cefaleia	450
<b>HHV7</b>	SGB	paresia	2
<b>HHV7</b>	neurite óptica	alt. visual	2
<b>HHV7</b>	encefalite	cefaleia	365
<b>HHV7</b>	encefalite	convulsão	10
<b>HHV7</b>	encefalite	alt. consciência	5
<b>HHV7</b>	mielite	plegia	2
<b>HHV7</b>	polineuropatia inflamatória	paresia	2
<b>HHV7</b>	encefalite	convulsão	3
<b>HHV7</b>	paralisia flácida	paresia	32
<b>HHV7</b>	SGB	paresia	0
<b>EBV</b>	mielite	paresia	0
<b>EBV</b>	neurite óptica	alt. visual	31
<b>EBV</b>	mielite	alt. esfíncter	1
<b>EBV</b>	tumor cerebral	lesão de pele	2
<b>EBV</b>	convulsão	convulsão	14
<b>EBV</b>	meningoencefalite	parestesia	175
<b>EBV</b>	meningite	convulsão	10
<b>EBV</b>	encefalite	convulsão	57
<b>EBV</b>	mielite	paresia	17
<b>EBV</b>	meningoencefalite	alt. consciência	19
<b>EBV</b>	encefalopatia	convulsão	18
<b>EBV</b>	meningoencefalite	meningismo	725
<b>HAdV</b>	encefalomielite	convulsão	5
<b>HAdV</b>	meningite	cefaleia	8
<b>HAdV</b>	encefalite	alt. consciência	0
<b>HAdV</b>	mielite	parestesia	16

<b>HAdV</b>	meningoencefalite	convulsão	1
<b>HAdV</b>	paralisa nervos cranianos	alt. visual	10
<b>HAdV</b>	paralisia flácida	paresia	1
<b>HAdV</b>	febre sem sinais localização	febre	28
<b>HAdV</b>	mielite	alt. esfíncter	70
<b>HAdV</b>	SGB	paresia	1
	fim		
<b>HAdV</b>	neurite óptica	alt. visual	0
<b>HAdV</b>	encefalite	alt. consciência	22
<b>HAdV</b>	meningite	convulsão	7
<b>HAdV</b>	SGB	paresia	0

Não foi possível correlacionar nenhuma doença, nem padrão líquórico, nem tampouco algum sinal clínico a algum vírus específico.

## 6 DISCUSSÃO

Esta tese refere-se a um estudo prospectivo, de 2018 a 2022, em um hospital de grande porte, na região mais populosa do país. Poucos pacientes foram incluídos em 2018 e 2019, provavelmente porque não foram fornecidas amostras líquóricas oriundas da Unidade de Emergência HC-FMRP/USP. Em 2020, que correspondeu ao início da pandemia de COVID-19, passamos a receber mais amostras, o que aumentou nos 2 anos seguintes, talvez porque o isolamento social naquele ano de 2020 tenha alterado a frequência de outras doenças infecciosas. Nessa mesma ocasião, alguns autores relataram redução no número de doenças respiratórias e menor circulação de outros vírus, como o sincicial respiratório (CAI et al., 2022). Supomos que isso possa ter acontecido, também, com vírus que levam a neuroinfecções e de transmissão interpessoal.

Embora existam relatos frequentes sobre o diagnóstico de infecções virais do SNC, não observamos estudo recente que incluía 28 de patógenos pesquisados, tantas variáveis e nem este tamanho amostral, com exceção de poucos estudos retrospectivos (ALTAY-KOÇAK et al., 2020; BHARUCHA et al., 2020a).

A exclusão de tantas amostras deveu-se ao fato de que o serviço de coleta de LCR forneceu todas as amostras possíveis, e muitas não foram pertinentes ao estudo, como quadros de trauma, doenças psiquiátricas, neoplásicas e até mesmo amostras colhidas por rotina.

Como esperado, não se observaram diferenças amostrais em relação ao sexo e procedência dos participantes. A grande maioria dos pacientes avaliados era de região próxima a Ribeirão Preto, ainda que alguns não procedam da macrorregião delimitada pelo SUS. Tal fato confere confiabilidade para traçar um perfil epidemiológico dos vírus que causam infecção do SNC na região.

No presente estudo, as infecções virais do SNC predominaram em crianças e adultos jovens (0-18 anos e 19-35 anos), provavelmente porque crianças e adolescentes ainda não tiveram contato com os vírus encontrados, ou devido à imaturidade da resposta dos seus sistemas imunes, os quais, inclusive muitas vezes, são responsáveis pela agressão tecidual e conseqüentemente desenvolvimento dos sinais e sintomas das doenças neurológicas (ABDULLAHI; SARMAST; JAHAN, 2020). Também sabe-se que as doenças virais em geral são mais prevalentes em crianças (ALTER et al., 2015). A resposta imune/inflamatória deficiente também é descrita em pessoas mais velhas, e observou-se menor ocorrência de infecções virais do SNC. É relevante lembrar que pessoas nessa faixa etária (acima de 70

anos) são mais acometidas por doenças crônicas não infecciosas e degenerativas, o que foi observado neste estudo (MORAES; MORAES, 2019; NENTWICH; GRIMMINTZ, 2016).

Ainda, a ocorrência maior de infecções virais também em adultos jovens pode ser decorrente de uma maior exposição prévia ao patógeno viral e chance de reativação, e da capacidade da resposta imune em gerar dano tecidual. Para a os herpesvirus 3 a 7, em geral a primo-infecção ou a reativação nessa faixa etária pode ser mais grave, com envolvimento neurológico (CARNEIRO; PEREIRA; DE PAULA, 2022; ISHIMARU et al., 2022).

Comorbidades como obesidade, insuficiência renal, doenças inflamatórias e autoimunes, diabetes mellitus, talvez exerçam influência sobre neuroinfecções (ATZENI et al., 2018; JAY; SOLBRIG, 2014; VOSS; DHURANDHAR, 2017), como já foi descrito para outras infecções virais como síndrome da angústia respiratória aguda grave (PÉTERFI et al., 2022). Entretanto, neste estudo, não foi possível estabelecer nenhuma correlação.

Observamos associação entre os pacientes com infecção viral do SNC e ocupação/atividade profissional do tipo 1, o que, provavelmente, está relacionado ao grande número de crianças e adolescentes neste grupo, convivendo em espaços fechados como escolas e creches. Também, muitos adultos incluídos neste grupo do tipo 1 são institucionalizados ou dependentes de cuidados de terceiros, o que poderia contribuir para um maior risco de infecção.

Sabe-se que a imunodepressão é um agravante já conhecido para muitas neuroinfecções virais (ESCOBAR-VILLALBA et al., 2016b; PAVICIC IVELJA et al., 2021b; THAKUR, 2020), neste estudo comprovou-se a associação de JCV, EBV e CMV em imunodeprimidos.

Com relação ao JCV, observamos poucos casos em pacientes com SIDA, corroborando tendência já descrita de redução de casos de LEMP após o advento da TARV. Por outro lado, houve aumento de casos em outras condições imunossupressoras (75% dos casos neste estudo), pelo uso de drogas modificadoras de doença em pacientes com EM (CORTESE; REICH; NATH, 2021b). Em um dos casos detectados, o paciente ainda não apresentava lesões características de LEMP em ressonância, entretanto trata-se de um imunodeprimido com paresia, sintoma típico da infecção pelo JCV e também foi documentada excreção urinária deste vírus, portanto, seu resultado foi considerado pela equipe assistente e também neste estudo.

Neste estudo, todos os pacientes com EBV e CMV tinham sintomas compatíveis, suspeita de infecção viral e também tiveram outros vírus descartados. Embora alguns autores questionem o significado da detecção de EBV e CMV no LCR (SHIN et al., 2022),

sabe-se que o EBV permanece latente em células B infectadas, permanecendo como um reservatório viral, essas células atravessam a BHE e o vírus pode iniciar seu ciclo lítico no SNC. Porém mesmo em latência, a entrada viral no SNC, por si só, pode desencadear processo inflamatório e consequente dano neural (ZHANG et al., 2022b). Pacientes portadores do HIV, mesmo em uso de TARV, podem ter o acesso facilitado do EBV e do CMV ao SNC (WANG; YANG; WEN, 2022).

Infecções por EBV e CMV no SNC tem sido associadas a imunodepressão (E LAGAREJOS GONZALES et al., 2022; PAVICIC IVELJA et al., 2021b; RIDHA et al., 2021; THAKUR, 2020), neuroinfecções causadas por tais vírus também, são descritas em pacientes imunocompetentes e isto foi observado no presente estudo em 3 casos de CMV e 5 de EBV (VIDAL et al., 2019a).

A febre foi o sinal mais observado nos pacientes com neuroinfecção viral, assim como descrito em outros estudos (ROSHDY et al., 2023; TÖRÜN et al., 2021). Ressalta-se que sinais não neurológicos, ainda que transitórios ou pouco frequentes, devem ser valorizados na busca pelo agente viral infectante, mesmo quando o exame líquórico e a pesquisa pelos vírus mais comuns tenha resultado negativa. Síndromes febris, exantemas, tosse, coriza e diarreia estão presentes em muitas doenças virais (SOUSA et al., 2021). Portanto, testar outros patógenos mesmo que alguns não sejam considerados frequentes, pode permitir o diagnóstico etiológico de doença neurológicas cuja causa era desconhecida (ZANELLA et al., 2019). Outros sinais também frequentemente observados no presente estudo como paresia, convulsões, alteração de marcha ou de consciência mostraram-se mais correlacionados à síndrome clínica (encefalite, meningite, mielite etc.) apresentada pelo paciente que com o vírus infectante (BOOKSTAVER et al., 2017; COSTA; SATO, 2020; JARDIM, 2019).

A evolução clínica observada nas neuroinfecções virais (51,3% desenvolveram sequelas graves e 9,2% foram a óbito) corrobora observações em estudos prévios e comprova a gravidade dessas doenças bem como o desfecho desfavorável na maioria dos casos (LEE et al., 2021; ZIMMER; BURKE; BLOCH, 2016).

No presente estudo, foi possível detectar vírus em 33,3% dos pacientes analisados, na maioria não identificados na pesquisa clínica de rotina. Esta positividade na pesquisa diagnóstica de infecções virais do SNC foi maior do que tem sido relatado em outros estudos, de 10,88% e 13,4% (CARBO et al., 2021; ZANELLA et al., 2019); e também maior que a observada em estudo prévio conduzido neste centro de pesquisa no ano de 2006 (MENDOZA et al., 2007b)

Muito se tem questionado sobre a correlação dos vírus encontrados com a causalidade da neuroinfecção, haja vista que a presença de alguns patógenos poderia ser resultado de infecção latente. Entretanto, estudos recentes indicam que quando os sinais clínicos são condizentes com o vírus encontrado este deve ser considerado. Vírus latentes não expressam boa parte de seu genoma e permanecem em ambiente intracelular. Sendo o LCR um material pobre em células, a amplificação de segmentos genômicos virais indica replicação viral com o patógeno no ambiente extracelular e portanto, infecção ativa (CORRAL et al., 2018; GARCIA et al., 2021; PANTRY; MEDVECZKY, 2017). Publicações recentes sugerem que nestes casos, se a infecção por outros patógenos foi excluída, e que se a manifestação clínica e os exames de imagem são compatíveis com a doença, o vírus encontrado deve ser considerado como agente etiológico da neuroinfecção (MATTHEWS et al., 2022; SHIN et al., 2022).

Exceção a isso se faz em relação ao HHV6, que tem mecanismo de latência por integração cromossômica e muitas vezes sua detecção pode ocorrer simplesmente pela extração do seu material genético em células humanas. Assim, faz-se necessário um parâmetro quantitativo para o diagnóstico. Estudos sugerem que se a detecção genômica do HHV6 for maior que  $10^6$  cópias/ml (no sangue), este resultado deve ser considerado como provável integração cromossômica (KHARBAT et al., 2022). Outros estudos também sugerem que detecções repetidas do HHV6 e carga viral alta são sugestivas de integração (ISHIMARU et al., 2022). Neste estudo foram identificados dois casos de HHV6, sendo que um se trata de uma adulta com neurite óptica e detecção viral tanto no sangue quanto no LCR. O resultado foi considerado pela equipe assistente e a paciente foi tratada mais de uma vez com ganciclovir sem melhora significativa; assim, não poderíamos desconsiderar a hipótese de integração cromossômica neste caso. O outro paciente se trata de uma criança de 5 meses com meningite, em que outras causas infecciosas foram descartadas. Nesta faixa etária, o risco de integração cromossômica é baixo, de 2,4% (WANG et al., 2023) e a meningite é a principal manifestação do HHV6 (SU, 2020); a criança se beneficiou com as medidas tomadas, assim, o diagnóstico meningite pelo HHV6 torna-se altamente provável.

Atualmente há uma grande variedade de testes para o diagnóstico de infecções virais do SNC. Entretanto a reação em cadeia da polimerase ainda permanece como método “padrão ouro”. Métodos como o *macroarray* ou sequenciamento de nova geração (NGS) não encontraram resultados superiores aos observados neste estudo ou em outros em que a PCR foi utilizada (ERDEM et al., 2021; TEOH et al., 2022). Também, estas técnicas são

mais caras e demandam mais tempo para obtenção do resultado, o que as torna pouco aplicáveis à prática clínica no presente momento.

Curiosamente, ao contrário do esperado, observamos apenas 1 caso de infecção do SNC por enterovírus. Talvez isso tenha ocorrido porque vírus de RNA deterioram-se mais rapidamente o que poderia ter ocorrido quando as amostras líquóricas ficaram armazenadas antes da realização dos testes, mesmo que a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Outra possibilidade é que a coleta do material tenha sido realizada em momento que o paciente apresentava baixos títulos virais. Entretanto, não podemos afastar completamente que esteja havendo uma mudança no padrão de circulação entre os vírus que acometem o SNC. Inclusive, sabemos que a disponibilidade de novas vacinas, novos antimicrobianos e medidas de saúde pública, produziu um declínio na ocorrência de infecções bacterianas e também, na de muitos vírus como os da poliomielite, caxumba, sarampo, febre amarela, entre outros. Isso poderia ter afetado o perfil etiológico das meningoencefalites.

Os HSV1 e 2, HEV e VZV já foram descritos como os principais responsáveis por meningites e encefalites em qualquer idade, todavia, tem ocorrido uma mudança nesse perfil etiológico, sendo que HAdV, HHV6, HHV7, CHIKV, ZIKV e vírus respiratórios tornaram-se os agentes virais mais frequentes a causar infecção do SNC, como descrito por outros autores (ISHIMARU et al., 2022; VIDAL et al., 2019a; ZANELLA et al., 2019). Portanto, este novo perfil viral foi observado no presente trabalho. HAdV, EBV e HHV7 foram os vírus mais encontrados, enquanto que HEV e HSV1 foram pouco observados e o HSV2 não foi detectado.

O HAdV foi o agente mais frequente a infectar o SNC no presente trabalho. Acometeu 21,5% dos nossos pacientes com vírus detectado. Esta maior positividade de HAdV foi semelhante à descrita para crianças em Istambul (TÖRÜN et al., 2021), e também, semelhante à detecção por NGS em estudo conduzido na China (FAN et al., 2023).

O HHV7 foi detectado em 16,92% dos nossos pacientes com vírus detectado, sendo que 1 paciente era imunodeprimido e 2 destes casos foram a óbito. Estudos recentes reforçam nosso achado, apontando que HHV7 deve ser considerado em infecções virais de SNC de etiologia desconhecida, tanto em imunocompetentes quanto em imunodeprimidos (FARES; MATAR, [s.d.]; SUNDHOLM; GUSTAFSSON; KARRENBAUER, 2023). Em outro trabalho, o HHV7 foi detectado em 14 (5,5%) dentre 251 pacientes imunocompetentes com infecção do SNC (LI et al., 2022).

Observamos neste estudo 2 casos de AVC nos quais a PCR detectou VZV. Ambos os casos ocorreram em mulheres jovens e suas imagens mostraram sinais de vasculite.



Nenhuma delas apresentou quadro de herpes zoster, porém, sabe-se da ocorrência de migração central do VZV sem manifestação periférica (zoster) (BAKRADZE et al., 2019). A incidência de AVC por VZV não é conhecida por não haver algoritmos de investigação propostos para esses casos. Entretanto, nossos resultados mostram que a pesquisa do VZV em pacientes jovens com AVC deve ser realizada (MARAIS et al., 2022). Também, outros autores sugerem que o VZV deveria ser investigado nas seguintes eventualidades: AVCs de repetição; AVC em imunodeprimidos; AVC que ocorre até um ano após herpes zoster; quando se detecta infartos na junção da substância branca com a cinzenta; e quando há imagem mostrando estreitamento arterial de distribuição atípica (BAKRADZE et al., 2019). Também, observamos um caso de encefalite por VZV, 4 meses após herpes zoster facial, em indivíduo aparentemente hígido e que fazia uso de anabolizantes esteroides.

Neste estudo, 13,8% dos pacientes estudados tiveram SARS-CoV-2 no LCR. Todos estes pacientes, também, tinham SARS-CoV-2 em *swab* nasal. Esta positividade mostrou-se mais elevada que em outros trabalhos onde SARS-CoV-2 no LCR foi encontrado, de 4.76 a 9% dos pacientes (FEIZI et al., 2022; JARIUS et al., 2022; ZAMANI; POUREMAMALI; REZAEI, 2022). Talvez, a diferença nos resultados observados se deva à carga viral diferente em cada estudo, ou ao intervalo entre os sintomas neurológicos e a punção lombar, ou à sensibilidade do teste utilizado no estudo (DIVANI et al., 2020; MONJE; IWASAKI, 2022). Observamos, também uma variedade de manifestações neurológicas relacionadas à COVID-19, assim como previamente descrito, e nem todos os pacientes apresentaram o quadro respiratório antes da doença neurológica. As manifestações neurológicas ocorreram durante ou até duas semanas após a detecção viral em *swab* nasal (ANDALIB et al., 2021; HEUSER et al., 2021; HUO; XU; WANG, 2021; MINERS; KEHOE; LOVE, 2020; SIEGLER et al., 2023; VOHORA et al., 2020).

Apesar da ocorrência de surtos de dengue na região, detectou-se este vírus em LCR de apenas 1 criança com quadro de encefalite. Realmente, esperava-se um maior número de casos porque estes vírus são uma causa comum de encefalopatia, inclusive em casos com parâmetros líquóricos normais, como observado neste caso (KUMAR MANOKARAN et al., 2021). Durante surto de dengue na cidade próxima de Campinas observou-se meningite/encefalite em 16% dos pacientes testados para estes vírus (LEON et al., 2021). Considerando que o protocolo de PCR para arboviroses em nosso trabalho e no de Campinas foi o mesmo, a diferença encontrada, provavelmente, se deveu ao sorotipo viral lá circulante, de 2017 a 2018 e o dengue que ocorreu em Ribeirão Preto, de 2018 a 2022.

Os diagnósticos sindrômicos feitos nos pacientes avaliados foram variados, embora as encefalites e meningites tenham sido as doenças neurológicas mais comuns para a maioria dos patógenos. Isto já foi descrito em estudo similar (FRAGOSO et al., 2019) Convulsão isolada, doenças mielíticas, síndromes paralíticas e neurite óptica foram frequentes entre nossos pacientes. Todos os casos de neurite óptica (10 casos) foram atípicos e neles a etiologia infecciosa é altamente provável (ABEL; MCCLELLAND; LEE, 2019) pois autoanticorpos como anti-MoG e anti-AQP4 e BOG foram negativos.

Apesar de algumas localizações anatômicas no SNC serem classicamente atribuídas a determinados patógenos, um mesmo vírus pode ocasionar lesões em locais diferentes e causar síndromes distintas. É possível que a diversidade de manifestações causadas por um dado agente viral esteja relacionada ao modo como o vírus atinge o SNC, ou à susceptibilidade do hospedeiro.

Achados alterados em imagem foram observados em 55,4% dos nossos pacientes o que corrobora achados em outros estudos (BHARUCHA et al., 2020b). As alterações descritas foram mais correlacionadas com a síndrome apresentada do que com o agente etiológico.

Houve detecção viral em casos com baixa celularidade líquórica e essa correlação foi significativa. Sabe-se que encefalites e meningites podem ocorrer na ausência de pleocitose, principalmente quando causadas pelo HEV, HSV, HPeV e HAdV (ALBERT et al., 2019; GALEN, 2017; SARAYA et al., 2016; TAMÒ; SIMONS; HUBER, 2022; WHITE et al., 2012). Nossos achados, sugerem que outros vírus, também, possam causar doença sem pleocitose líquórica, como o HHV6 e o HHV7. Provavelmente, tal ocorrência não foi descrita devido à baixa detecção destes agentes em estudos anteriores. A associação entre infecções virais de SNC e LCR normal, também, foi observada em estudo anterior conduzido neste mesmo centro de pesquisa, em 2006 (MENDOZA et al., 2007b).

A baixa celularidade líquórica encontrada em pacientes com infecção viral do SNC pode se dever à lise celular causada pelo vírus; ou talvez, porque a diferenciação de monócitos em macrófagos e a ativação de linfócitos para plasmócitos, tenha alterado a contagem líquórica (RAHIMI; WOEHRER, 2018). Outros estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

No presente estudo, a proteinorraquia líquórica mostrou-se normal ou discretamente aumentada na maioria dos casos. Não houve diferença de padrão proteico entre amostras com vírus e as negativas. Também, a glicorraquia mostrou-se normal 97,5% dos casos (SHAHAN et al., 2021). Portanto, nossos achados mostram que descartar infecção viral

apenas pelo exame celular e bioquímico do LCR impede que muitos casos sejam diagnosticados, o que causa evidente prejuízo ao manejo clínico dos pacientes. Como alternativa, medidas simples como a relação entre a albumina plasmática e a líquórica talvez possam ser úteis na triagem inicial de casos porém, uma correlação clínica e epidemiológica com os resultados de exames complementares mostrou-se mais eficiente (HOYER et al., 2016). De qualquer maneira, os resultados do presente estudo mostram que ampliar o perfil de vírus pesquisados no líquido se faz necessário e isto vem se tornando possível com o progresso em meios diagnósticos (LEON et al., 2021; MATTHEWS et al., 2022; OHYA et al., 2020; VIDAL et al., 2019b).

Nosso estudo apresenta algumas limitações relacionadas às amostras líquóricas disponibilizadas, pois estas muitas vezes eram sobras de coletas e isto talvez tenha produzido algum viés amostral; também, algumas amostras ficaram armazenadas por um longo período até a realização dos testes o que pode ter interferido na preservação viral, particularmente dos vírus de RNA com fita simples.

Em suma, esta tese tem a vantagem de ser um estudo prospectivo, enquanto que a maioria das publicações semelhantes são retrospectivas; e também, o trabalho incluiu a pesquisa de 28 vírus patogênicos no SNC. Portanto, provavelmente, é a pesquisa brasileira com maior perfil de detecção viral. Ainda, o estudo permitiu realizar uma associação dos resultados virológicos com parâmetros clínico-epidemiológicos dos pacientes. Dessa forma, nosso trabalho sugere que a positividade diagnóstica das infecções virais de SNC é fortemente influenciada pela variedade e quantidade de vírus pesquisados o que recomenda uma ampliação no número de patógenos que devem ser testados. Ainda, os resultados sugerem que possa estar havendo uma mudança no perfil etiológico das infecções virais do SNC em nosso meio. Finalmente, chamamos atenção que a neuroinfecção viral pode frequentemente estar associada a ausência de pleocitose líquórica. Por isso, recomendamos que a hipótese de infecção viral deva ser mantida, mesmo na ausência desta pleocitose, principalmente se as manifestações clínicas forem sugestivas.

## 7 CONCLUSÃO

Em 195 pacientes com suspeita de infecção viral do SNC, vírus foram encontrados vírus em 65(33,3% dos casos).

Os vírus encontrados no LCR foram HAdV=14(20,5%), EBV=12(17,5%), HHV7=11(16,2%), SARS-CoV-2=9(13,2%), VZV=5(7,4%), HSV1=4(5,9%), CMV=4(5,9%), JCV=4(5,9%), HHV6=2(3%). HEV, EB19 e DENV3 tiveram 1(1,5%) infectado.

Observou-se uma maior ocorrência de infecções virais no SNC de pacientes mais jovens, com 0 a 18 anos ( $p<0,002647$ ) e 19 a 35 anos ( $p<0,017061$ ).

Observou-se a imunodepressão como um fator de risco para as infecções virais do SNC ( $p<0,00785$ ).

Pacientes com atividade/ocupação que permanecem no lar, em instituições, escolas, em privação de liberdade, dependente de cuidados ou convivem com as mesmas pessoas apresentaram maior risco para infecção viral do SNC( $p<0,0000593$ ).

Interessantemente, observou-se correlação do diagnóstico viral em Líquor com baixa celularidade neste material ( $p<0,00908$ ).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

- ABBOTT, N. J. et al. Structure and function of the blood–brain barrier. **Neurobiology of Disease**, v. 37, n. 1, p. 13–25, jan. 2010.
- ABDULLAHI, A. M.; SARMAST, S. T.; JAHAN, N. Viral Infections of the Central Nervous System in Children: A Systematic Review. **Cureus**, 26 out. 2020.
- ABEL, A.; MCCLELLAND, C.; LEE, M. S. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. **Survey of Ophthalmology**, v. 64, n. 6, p. 770–779, nov. 2019.
- AGUT, H.; BONNAFOUS, P.; GAUTHERET-DEJEAN, A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 3, p. 4.3.45, 6 maio 2016.
- AGUT, H.; BONNAFOUS, P.; GAUTHERET-DEJEAN, A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 47, n. 2, p. 83–91, mar. 2017.
- ALBERT, E. et al. Missing Cases of Herpes Simplex Virus (HSV) Infection of the Central Nervous System When the Reller Criteria Are Applied for HSV PCR Testing: a Multicenter Study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 2, p. e01719-18, fev. 2019.
- ALRUBAYE, R. et al. A possible Guillain-Barré syndrome/transverse myelitis overlap syndrome after recent COVID-19. **BMJ case reports**, v. 15, n. 2, p. e246967, 9 fev. 2022.
- ALTAY-KOCAK, A. et al. Multi-assay investigation of viral etiology in pediatric central nervous system infections. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 14, n. 06, p. 572–579, 30 jun. 2020.
- ALTER, S. J. et al. Common Childhood Viral Infections. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 45, n. 2, p. 21–53, fev. 2015.
- ANDALIB, S. et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 3, p. 9, 2021.
- ARIZA, M. E. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Human Herpesviruses Are Back! **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 185, 29 jan. 2021.
- ASSETTA, B.; ATWOOD, W. J. The biology of JC polyomavirus. **Biological Chemistry**, v. 398, n. 8, p. 839–855, 26 jul. 2017.
- ATZENI, F. et al. Central nervous system involvement in rheumatoid arthritis patients and the potential implications of using biological agents. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 4, p. 500–510, ago. 2018.
- AZAR, S. R. et al. Epidemic Alphaviruses: Ecology, Emergence and Outbreaks. **Microorganisms**, v. 8, n. 8, p. 1167, 1 ago. 2020.
- BAKRADZE, E. et al. Varicella Zoster Virus Vasculitis and Adult Cerebrovascular Disease. **The Neurohospitalist**, v. 9, n. 4, p. 203–208, out. 2019.
- BARAH, F. et al. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. **Reviews in Medical Virology**, v. 24, n. 3, p. 154–168, maio 2014.

---

<sup>1</sup> Associação Brasileira de Notas Técnicas, ABNT, 2021

- BASCHAT, A. A. et al. Is adenovirus a fetal pathogen? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 189, n. 3,<sup>2</sup> p. 758–763, set. 2003.
- BENGUE, M. et al. Mayaro Virus Infects Human Brain Cells and Induces a Potent Antiviral Response in Human Astrocytes. **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 465, 11 mar. 2021.
- BENNETT, S. et al. Rapid Simultaneous Detection of Enterovirus and Parechovirus RNAs in Clinical Samples by One-Step Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 7, p. 2620–2624, jul. 2011.
- BHARUCHA, T. et al. A 9-month retrospective evaluation of the aetiology and management of patients presenting with encephalitis/meningoencephalitis at a South London hospital. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. e23, 2020a.
- BHARUCHA, T. et al. A 9-month retrospective evaluation of the aetiology and management of patients presenting with encephalitis/meningoencephalitis at a South London hospital. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. e23, 2020b.
- BONI, M. F. et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 11, p. 1408–1417, 28 jul. 2020.
- BOOKSTAVER, P. B. et al. Management of Viral Central Nervous System Infections: A Primer for Clinicians. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 9, p. 117957351770334, 1 jan. 2017.
- BORRA, R. et al. A Case of Transverse Myelitis Secondary to COVID-19 Infection. **Cureus**, v. 14, n. 12, p. e32297, dez. 2022.
- BÖRÜ, Ü. T. et al. Acute cerebellitis, transverse myelitis and polyradiculoneuritis related to post-COVID-19 infection. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 45, n. 5, p. 765–768, 3 set. 2022.
- BOWLER, K. C.; BOPPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus infection - PubMed. **Seminars in Perinatology**, v. 42, n. 3, p. 149–54, abr. 2018.
- BRADSHAW, M. J.; VENKATESAN, A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. **Neurotherapeutics**, v. 13, n. 3, p. 493–508, jul. 2016.
- BRITTON, P. N. et al. Parechovirus Encephalitis and Neurodevelopmental Outcomes. **Pediatrics**, v. 137, n. 2, p. e20152848, 1 fev. 2016.
- BRONZONI, R. V. M. et al. Multiplex nested PCR for Brazilian Alphavirus diagnosis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 8, p. 456–461, ago. 2004.
- CAI, W. et al. Determination of respiratory syncytial virus epidemic seasons by using 95% confidence interval of positivity rates, 2011–2021, Germany. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 16, n. 5, p. 854–857, 2022.
- CAMARGO, J. F.; KOMANDURI, K. V. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 10, n. 4, p. 233–238, dez. 2017.
-

- CAPELI, R. D. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE COORDENADORIA DE REGIÕES DE SAÚDE DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO-DRS XIII. **Fórum Urgências e Emergências**, dez. 2014.
- CARBO, E. C. et al. Viral metagenomic sequencing in the diagnosis of meningoencephalitis: a review of technical advances and diagnostic yield. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 21, n. 11, p. 1139–1146, 2 nov. 2021.
- CARNEIRO, V. C. DE S.; PEREIRA, J. G.; DE PAULA, V. S. Family Herpesviridae and neuroinfections: current status and research in progress. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, p. e220200, 21 nov. 2022.
- CARRERA, J.-P. et al. Endemic and Epidemic Human Alphavirus Infections in Eastern Panama: An Analysis of Population-Based Cross-Sectional Surveys. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 6, p. 2429–2437, 2 dez. 2020.
- CAUTILLI, F. et al. Case report: A case of acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection in pediatric patients. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1099458, 22 fev. 2023.
- CHEN, S.-J.; WANG, S.-C.; CHEN, Y.-C. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 21, 23 dez. 2019.
- CHENG, H. et al. Clinical characteristics of Epstein–Barr virus infection in the pediatric nervous system. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 886, dez. 2020.
- CORRAL, Í. et al. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders. **Journal of NeuroVirology**, v. 24, n. 3, p. 333–338, jun. 2018.
- CORTESE, I.; REICH, D. S.; NATH, A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 1, p. 37–51, jan. 2021a.
- CORTESE, I.; REICH, D. S.; NATH, A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 1, p. 37–51, jan. 2021b.
- CORTI, M.; VILLAFANE, M. F.; CORREA, J. Ramsay-Hunt syndrome: Report of two cases with identification of the varicella zoster virus genome in cerebrospinal fluid. **Biomedica: Revista Del Instituto Nacional De Salud**, v. 41, n. 4, p. 625–630, 15 dez. 2021.
- COSTA, B. K. DA; SATO, D. K. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. S1, p. 12–19, mar. 2020.
- DANEMAN, R.; PRAT, A. The Blood–Brain Barrier. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 1, p. a020412, jan. 2015.
- DE ALMEIDA OLIVEIRA EVANGELISTA, G. et al. Meningoencephalitis Associated with Zika Virus and Chikungunya Virus Infection. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 74, n. 6, p. 584–586, 22 nov. 2021.
- DE CROM, S. C. M. et al. Characteristics of pediatric patients with enterovirus meningitis and no cerebral fluid pleocytosis. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 5, p. 795–800, maio 2012.

- DIVANI, A. A. et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 20, n. 12, p. 60, 2020.
- DOUKAS, S. G. et al. A Rare Case of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Transverse Myelitis in a 40-Year-Old Patient With COVID-19. **Cureus**, v. 14, n. 4, p. e23877, abr. 2022.
- DUBBERKE, E. R. et al. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26. **Journal of Neurovirology**, v. 12, n. 3, p. 235–240, jan. 2006.
- DUPUIS, M. et al. Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. **Journal of Medical Virology**, v. 83, n. 12, p. 2172–2181, dez. 2011.
- DYER, J.; CHISENHALL, D. M.; MORES, C. N. A multiplexed TaqMan assay for the detection of arthropod-borne flaviviruses. **Journal of Virological Methods**, v. 145, n. 1, p. 9–13, out. 2007.
- E LAGAREJOS GONZALES et al. Infección del sistema nervioso central por el virus de Epstein-Barr: manifestaciones clínicas y pronóstico. **Rev Neurol**, v. 74, p. 48–54, 2022.
- ERDEM, G. et al. Cerebrospinal Fluid Analysis for Viruses by Metagenomic Next-Generation Sequencing in Pediatric Encephalitis: Not Yet Ready for Prime Time? **Journal of Child Neurology**, v. 36, n. 5, p. 350–356, abr. 2021.
- ESCOBAR-VILLALBA, A. et al. Acute myelitis by human herpes virus 7 in an HIV-infected patient. **Journal of Clinical Virology**, v. 77, p. 63–65, abr. 2016a.
- ESCOBAR-VILLALBA, A. et al. Acute myelitis by human herpes virus 7 in an HIV-infected patient. **Journal of Clinical Virology**, v. 77, p. 63–65, abr. 2016b.
- FAN, G. et al. RNA-sequencing-based detection of human viral pathogens in cerebrospinal fluid and serum samples from children with meningitis and encephalitis. **Microbial Genomics**, v. 9, n. 8, p. mgen001079, 2 ago. 2023.
- FARES, R.; MATAR, M. Human herpesvirus-7 meningitis in an immunocompetent adult patient: a case report. **Future Science OA**, v. 9, n. 8, p. FSO876, [s.d.].
- FEIZI, P. et al. Central nervous system (CNS) inflammatory demyelinating diseases (IDDs) associated with COVID-19: A case series and review. **Journal of Neuroimmunology**, v. 371, p. 577939, out. 2022.
- FIDA, M. et al. Long-term Outcomes of Patients With Human Herpesvirus 6 Encephalitis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 7, p. ofz269, 1 jul. 2019.
- FOIADELLI, T. et al. Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children. **Acta Biomedica Atenei Parmensis**, v. 92, n. S4, p. e2021415, 21 mar. 2022.
- FORTUNA, D. et al. Human parechovirus and enterovirus initiate distinct CNS innate immune responses: Pathogenic and diagnostic implications. **Journal of Clinical Virology**, v. 86, p. 39–45, jan. 2017.
- FRAGOSO, Y. D. et al. Seroconversion of JCV antibodies is strongly associated to natalizumab therapy. **Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 61, p. 112–113, mar. 2019.



- GALEA, M.; AGIUS, M.; VASSALLO, N. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19. **Neurological Research**, v. 44, n. 7, p. 571–582, 3 jul. 2022.
- GALEN, B. T. Screening Cerebrospinal Fluid Prior to Herpes Simplex Virus PCR Testing Might Miss Cases of Herpes Simplex Encephalitis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 10, p. 3142–3143, out. 2017.
- GARCIA, E. et al. Herpesvirus encephalitis diagnosed by polymerase chain reaction at the National Institute of Neurology of Mexico. **Journal of NeuroVirology**, v. 27, n. 3, p. 397–402, jun. 2021.
- GÉRARDIN, P. et al. Chikungunya virus–associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005–2009. **Neurology**, v. 86, n. 1, p. 94–102, 5 jan. 2016.
- GRAHN, A.; STUDAHL, M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. **Journal of Infection**, v. 71, n. 3, p. 281–293, set. 2015.
- GUO, Y.; JIANG, L. Cytomegalovirus encephalitis in immunocompetent infants: A 15-year retrospective study at a single center. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 82, p. 106–110, maio 2019.
- HAN, S.-H. et al. Etiology of aseptic meningitis and clinical characteristics in immune-competent adults: Etiology of Aseptic Meningitis in Immune-Competent Adults. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 1, p. 175–179, jan. 2016.
- HARVALA, H.; SIMMONDS, P. Human parechoviruses: Biology, epidemiology and clinical significance. **Journal of Clinical Virology**, v. 45, n. 1, p. 1–9, maio 2009.
- HEUSER, K. et al. COVID-19 and epilepsy. **Tidsskrift for Den norske legeforening**, 28 jun. 2021.
- HILL, J. A.; VENNA, N. Human herpesvirus 6 and the nervous system. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. Neurovirology. Chapter 16 ed. [s.l.] Elsevier, 2014. v. 123p. 327–355.
- HOLBROOK, M. Historical Perspectives on Flavivirus Research. **Viruses**, v. 9, n. 5, p. 97, 30 abr. 2017.
- HOYER, C. et al. Blood-CSF-barrier dysfunction is a marker for encephalitic involvement in patients with aseptic meningitis/meningoencephalitis. **Journal of Clinical Virology**, v. 84, p. 82–86, nov. 2016.
- HSU, D.; SANDBORG, C.; HAHN, J. S. Frontal Lobe Seizures and Uveitis Associated With Acute Human Parvovirus B19 Infection. **Journal of Child Neurology**, v. 19, n. 4, p. 304–306, abr. 2004.
- HUANG, H.-I.; SHIH, S.-R. Neurotropic Enterovirus Infections in the Central Nervous System. **Viruses**, v. 7, n. 11, p. 6051–6066, 24 nov. 2015.
- HUO, L.; XU, K.-L.; WANG, H. Clinical features of SARS-CoV-2-associated encephalitis and meningitis amid COVID-19 pandemic. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 5, p. 1058–1078, 16 fev. 2021.
- IHEKWABA, U. K.; KUDESIA, G.; MCKENDRICK, M. W. Clinical Features of Viral Meningitis in Adults: Significant Differences in Cerebrospinal Fluid Findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and Enterovirus Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 6, p. 783–789, 15 set. 2008.

ISHIMARU, S. et al. Detection of human herpesviruses in cerebrospinal fluids collected from patients suspected of neuroinfectious diseases. **Journal of NeuroVirology**, v. 28, n. 1, p. 92–98, 1 fev. 2022.

ISMAIL, I. I.; SALAMA, S. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 2, p. 541–576, 1 fev. 2022.

IVANOVA, O. E. et al. Adenovirus isolation rates in acute flaccid paralysis patients. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 1, p. 75–80, jan. 2012.

JANSEN VAN VUREN, E. et al. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 135, p. 111200, mar. 2021.

JARDIM, E. **Infecções Bacterianas e Virais do Sistema Nervoso Central**. , 2019. Disponível em: <[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5045353/mod\\_resource/content/1/texto6.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5045353/mod_resource/content/1/texto6.pdf)>. Acesso em: 1 set. 2022

JARIUS, S. et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, p. 19, 20 jan. 2022.

JARRIN, I. et al. Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an Internal Medicine Department. **Medicine**, v. 95, n. 2, p. e2372, jan. 2016.

JAY, C. A.; SOLBRIG, M. V. Neurologic infections in diabetes mellitus. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2014. v. 126p. 175–194.

JUBELT, B.; LIPTON, H. L. Enterovirus/Picornavirus infections. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2014. v. 123p. 379–416.

KADRY, H.; NOORANI, B.; CUCULLO, L. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 17, n. 1, p. 69, dez. 2020.

KAELEY, N. Herpes Simplex Encephalitis: An Uncommon Presentation. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, 2016.

KARSCH, K. et al. Human Parechovirus Infections Associated with Seizures and Rash in Infants and Toddlers. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 10, p. 1049–1055, out. 2015.

KAWAMURA, Y. et al. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. **Journal of Clinical Virology**, v. 51, n. 1, p. 12–19, maio 2011.

KHARBAT, A. F. et al. Incidental Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid Analysis: To Treat or Not to Treat? **Cureus**, v. 14, n. 6, p. e25629, 6 mar. 2022.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, nov. 2020.

KUMAR MANOKARAN, R. et al. Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion Associated with Dengue Infection in a Child. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 67, n. 3, p. fmaa033, 2 jul. 2021.

- LE BOT, A. et al. Characteristics and outcome of varicella-zoster virus central nervous system infections in adults. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 11, p. 2437–2442, nov. 2021.
- LEE, G.-H. et al. Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis. **Medicine**, v. 100, n. 46, p. e27856, 19 nov. 2021.
- LEIBOVITCH, E. C.; JACOBSON, S. Human Herpesvirus 6 as a Viral Trigger in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 7, p. 1011–1013, 1 out. 2015.
- LEON, L. L. et al. Arbovirus, herpesvirus, and enterovirus associated with neurological syndromes in adult patients of a university hospital, 2017-2018. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. 127, p. 1–10, 2021.
- LETCHUMAN, V.; WEMHOFF, K. M.; GANDHOKE, G. S. Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Bowel and Bladder Incontinence Following COVID-19 Infection. **Cureus**, v. 13, n. 9, p. e17896, 9 nov. 2021.
- LI, Y. et al. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. **Virology Journal**, v. 19, p. 200, 29 nov. 2022.
- LIMA-CAMARA, T. N. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 0, 2016.
- LIU, H. et al. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Disruption in Herpes Simplex Encephalitis. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 14, n. 2, p. 157–172, jun. 2019.
- LYNCH, J.; KAJON, A. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 37, n. 04, p. 586–602, 3 ago. 2016.
- MACHADO, L. DOS R.; LIVRAMENTO, J. A.; VIANNA, L. S. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 9B, p. 693–698, set. 2013.
- MACLEAN, O. A. et al. Natural selection in the evolution of SARS-CoV-2 in bats created a generalist virus and highly capable human pathogen. **PLOS Biology**, v. 19, n. 3, p. e3001115, 12 mar. 2021.
- MAJOR, E. O. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesions and JC Virus: The Limits and Value of Imaging. **JAMA Neurology**, v. 75, n. 7, p. 789, 1 jul. 2018.
- MARAI, G. et al. Varicella-zoster virus reactivation is frequently detected in HIV-infected individuals presenting with stroke. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 6, p. 2675–2683, 2022.
- MATTHEWS, E. et al. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 9, n. 3, p. 92–100, 2022.
- MAXIMOVA, O. A.; PLETNEV, A. G. Flaviviruses and the Central Nervous System: Revisiting Neuropathological Concepts. **Annual Review of Virology**, v. 5, n. 1, p. 255–272, 29 set. 2018.
- MENDOZA, L. P. et al. Viral infections of the central nervous system in Brazil. **Journal of Infection**, v. 54, n. 6, p. 589–596, jun. 2007a.

- MENDOZA, L. P. et al. Viral infections of the central nervous system in Brazil. **Journal of Infection**, v. 54, n. 6, p. 589–596, jun. 2007b.
- MINERS, S.; KEHOE, P. G.; LOVE, S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, p. 170, 30 dez. 2020.
- MONDAL, R. et al. COVID-19 and emerging spinal cord complications: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 51, p. 102917, jun. 2021.
- MONJE, M.; IWASAKI, A. The neurobiology of long COVID. **Neuron**, v. 110, n. 21, p. 3484–3496, 2 nov. 2022.
- MONTEIRO, V. S. et al. Neurological Manifestations Associated with Parvovirus B19 Infection in Immunocompetent Children: Case Series and Systematic Review. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 67, n. 4, p. 1–9, 27 ago. 2021.
- MOON, S. M. et al. Comparison of clinical manifestations, outcomes and cerebrospinal fluid findings between herpes simplex type 1 and type 2 central nervous system infections in adults: HSV CNS Infection. **Journal of Medical Virology**, v. 86, n. 10, p. 1766–1771, out. 2014.
- MORAES, E. N.; MORAES, F. L. **Saude da Pessoa Idosa- Guia de Orientação para Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde**. Ministerio da Saude- Fundação Beneficente Brasileira Israelita Albert Einstein, , 2019. Disponível em:  
<<https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202001/03091212-nt-saude-do-idoso-planificasus.pdf>>
- MORIO, T. et al. Acute Cerebellitis and Concurrent Encephalitis Associated with Parvovirus B19 Infection. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 4, p. 427, abr. 2012.
- NAGEL, M. A.; NIEMEYER, C. S.; BUBAK, A. N. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 33, n. 3, p. 273–278, jun. 2020.
- NATH, A.; BERGER, J. R. Adenovirus -McGuire, J. Berger, JR. 141-52p. in. Em: **Clinical Neurovirology**. 2nd. ed. New York, NY: Taylor & Francis, 2020. p. 471.
- NENTWICH, L. M.; GRIMM NITZ, B. Neurologic Emergencies in the Elderly. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 575–599, ago. 2016.
- NOON, A.; MALHI, J. K.; WONG, C. K. Atypical Guillain-Barré Syndrome Presenting After COVID-19 Infection. **Cureus**, v. 14, n. 9, p. e29521, set. 2022.
- OGATA, M.; FUKUDA, T.; TESHIMA, T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 8, p. 1030–1036, ago. 2015.
- OHYA, Y. et al. Epstein-Barr Virus-Associated Encephalopathy Presenting with Nonconvulsive Status Epilepticus in an Immunosuppressive State. **Case Reports in Neurology**, v. 12, n. 2, p. 214–221, 22 jun. 2020.
- ONGRÁDI, J. et al. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. **Journal of NeuroVirology**, v. 23, n. 1, p. 1–19, fev. 2017.

PALAHUTA, H. V. et al. ACUTE TRANSVERSE MYELITIS AS A NEUROLOGICAL COMPLICATION OF COVID-19: A CASE REPORT. **Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)**, v. 74, n. 4, p. 1045–1049, 2021.

PALERMO, C. I. et al. Focal epilepsy as a long term sequela of Parvovirus B19 encephalitis. **Journal of Clinical Virology**, v. 80, p. 20–23, jul. 2016.

PANTRY, S.; MEDVECZKY, P. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 194, 24 jul. 2017.

PARRA, M. et al. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult. **Virology Journal**, v. 14, n. 1, p. 97, dez. 2017.

PAVICIC IVELJA, M. et al. Case of Acute Disseminated Encephalomyelitis Associated with Cytomegalovirus Reactivation in an Immunocompromised Systemic Lupus Erythematosus Patient. **Medicina**, v. 57, n. 9, p. 882, 27 ago. 2021a.

PAVICIC IVELJA, M. et al. Case of Acute Disseminated Encephalomyelitis Associated with Cytomegalovirus Reactivation in an Immunocompromised Systemic Lupus Erythematosus Patient. **Medicina**, v. 57, n. 9, p. 882, 27 ago. 2021b.

PELLETT MADAN, R.; HAND, J.; THE AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clinical Transplantation**, v. 33, n. 9, p. e13518, set. 2019.

PELLETT, P. E.; ROIZMAN, B. Herpesviridae- Chapter 59 Section II- Specific Viruses Families. Em: **Fields Virology**. 6. ed. Philadelphia, PA: Lippinkott Willians & Wilkins, 2013a. v. 1p. 1802–22.

PELLETT, P. E.; ROIZMAN, B. Flaviviridae- Chapter 25 Section II- Specific Viruses Families. Em: **Fields Virology**. 6. ed. Philadelphia, PA: Lippinkott Willians & Wilkins, 2013b. v. 1p. 712–46.

PÉTERFI, A. et al. Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review in: *Physiology International* Volume 109 Issue 2 (2022). **Physiology International**, v. 109, n. 2, p. 163–176, 16 maio 2022.

PINTO, M.; DOBSON, S. BK and JC virus: A review. **Journal of Infection**, v. 68, p. S2–S8, jan. 2014.

PIRET, J.; BOIVIN, G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. e00105-19, 18 mar. 2020.

PORTEGIES, P.; CORSSMIT, NOORTJE, N. Epstein-Barr virus and the nervous system. **Current Opinion in Neurology**, v. 13, p. 301–4, 2000.

PROVENZALE, J. M.; VAN LANDINGHAM, K.; WHITE, L. E. Clinical and Imaging Findings Suggesting Human Herpesvirus 6 Encephalitis. **Pediatric Neurology**, v. 42, n. 1, p. 32–39, jan. 2010.

QUEIROZ, L. S.; PAES, R. A. **Site Didático de anatomia patológica, neuropatologia e neuroimagem da Faculdade de Medicina da UNICAMP**. Disponível em: <<https://anatpat.unicamp.br/>>. Acesso em: 14 set. 2023.

RAFAILIDIS, P. I. et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. **0**, v. 5, n. 1, p. 7, dez. 2008.

- RAHIMI, J.; WOEHRER, A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2018. v. 145p. 563–571.
- RANGEL, M. A. et al. Meningoradiculopathy Associated with Human Herpesvirus 7—A Virus with Potential to Cause Severe Neurologic Disease with Sequelae. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n. 4, p. 427–429, abr. 2017.
- REIZINE, F. et al. Biphasic evolution of varicella-zoster virus meningoencephalitis : Diagnostic challenges. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 50, n. 1, p. 87–89, fev. 2020.
- RENARD, T. et al. Cytomegalovirus encephalitis: Undescribed diffusion-weighted imaging characteristics. Original aspects of cases extracted from a retrospective study, and from literature review. **Journal of Neuroradiology**, v. 43, n. 6, p. 371–377, dez. 2016.
- RENAUD, C.; HARRISON, C. J. Human Parechovirus 3. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 415–428, set. 2015.
- REZNICEK, J. E.; BLOCH, K. C. Diagnostic Testing for Encephalitis, Part I. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 32, n. 3, p. 17–23, fev. 2010.
- RICE, P. Viral meningitis and encephalitis. p. 5, 2009.
- RIDHA, M. et al. The spectrum of Epstein-Barr virus infections of the central nervous system after organ transplantation. **Virology Journal**, v. 18, n. 1, p. 162, dez. 2021.
- RIVA, N. et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature. **Infection**, v. 45, n. 3, p. 385–388, jun. 2017.
- RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. et al. Mayaro, Oropouche and Venezuelan Equine Encephalitis viruses: Following in the footsteps of Zika? **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 15, p. 72–73, jan. 2017.
- ROGO, L. D. et al. Human parvovirus B19: A review. **Acta virologica**, v. 58, n. 03, p. 199–213, 2014.
- RONCA, S. E.; DINELEY, K. T.; PAESSLER, S. Neurological Sequelae Resulting from Encephalitic Alphavirus Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 20 jun. 2016.
- ROSHDY, W. H. et al. Epidemiological characterization of viral etiological agents of the central nervous system infections among hospitalized patients in Egypt between 2016 and 2019. **Virology Journal**, v. 20, p. 170, 2 ago. 2023.
- RUDOLPH, H.; SCHROTEN, H.; TENENBAUM, T. Enterovirus Infections of the Central Nervous System in Children: An Update. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 5, p. 567–569, maio 2016.
- SAFAK, M.; KHALILI, K. An overview: Human Polyomavirus JC Virus and its Associated Disorders. **Journal of Neurovirology**, v. 9, n. s1, p. 3–9, jan. 2003.
- SAKRANI, N. et al. Adenovirus as a rare cause of acute necrotising encephalitis. **BMJ Case Reports**, v. 12, n. 12, p. e232338, dez. 2019.
- SANCHO-SALDAÑA, A. et al. Guillain–Barré syndrome associated with leptomenigeal enhancement following SARS-CoV-2 infection. **Clinical Medicine**, v. 20, n. 4, p. e93–e94, jul. 2020.

- SÃO PAULO, S. DE T. **Mapa Político do Estado de São Paulo**. Disponível em: <<http://www.sp-turismo.com/mapas/politico.htm>>. Acesso em: 17 set. 2023.
- SARAYA, A. W. et al. Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. **BMC Research Notes**, v. 9, n. 1, p. 95, dez. 2016.
- SASIDHARAN, A. et al. Emergence of Parechovirus A3 as the Leading Cause of Central Nervous System Infection, Surpassing Any Single Enterovirus Type, in Children in Kansas City, Missouri, USA, from 2007 to 2016. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 6, p. e02935-20, 19 maio 2021.
- SCHWARTZ, K. L. et al. Adenovirus-Associated Central Nervous System Disease in Children. **The Journal of Pediatrics**, v. 205, p. 130–137, fev. 2019.
- SEEHUSEN, D. A. Cerebrospinal Fluid Analysis. v. 68, n. 6, p. 6, 2003.
- SHAHAN, B. et al. Cerebrospinal Fluid Analysis. **American Family Physician**, v. 103, n. 7, 1 abr. 2021.
- SHIN, Y. W. et al. Clinical significance of Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid. **Encephalitis**, v. 2, n. 1, p. 1–8, jan. 2022.
- SHROFF, S.; KAMIYA-MATSUOKA, C.; WOODMAN, K. An unusual cause of cerebellar ataxia in an immunocompromised elderly patient. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 340, n. 1–2, p. 218–220, maio 2014.
- SIEGLER, J. E. et al. Cerebrovascular Disease in COVID-19. **Viruses**, v. 15, n. 7, p. 1598, 21 jul. 2023.
- SILCOCK, R. A. et al. Parechovirus infection in infants: Evidence-based parental counselling for paediatricians. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 58, n. 5, p. 856–862, maio 2022.
- SIPS, G. J.; WILSCHUT, J.; SMIT, J. M. Neuroinvasive flavivirus infections: Neuroinvasive flavivirus infections. **Reviews in Medical Virology**, v. 22, n. 2, p. 69–87, mar. 2012.
- SKUJA, S. et al. Evidence of Human Parvovirus B19 Infection in the Post-Mortem Brain Tissue of the Elderly. **Viruses**, v. 10, n. 11, p. 582, 25 out. 2018.
- SOARES, C. N. et al. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 303, n. 1–2, p. 75–79, abr. 2011.
- SOLBRIG, M. V. Diagnosing encephalitis? Consider human herpesvirus type 6. **Annals of Neurology**, v. 65, n. 3, p. 235–237, mar. 2009.
- SOUSA, I. P. et al. Viral and Prion Infections Associated with Central Nervous System Syndromes in Brazil. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1370, 15 jul. 2021.
- SRIWASTAVA, S. et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 360, p. 577721, nov. 2021.
- STEINER, I. et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management: Viral meningoencephalitis. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 8, p. 999–e57, ago. 2010.

- STOVER, J. et al. Suspected Post-ictal Psychosis in Temporal Lobe Epilepsy Secondary to Human Herpesvirus 6 Encephalitis. **Cureus**, 6 out. 2021.
- STUDAHL, M. et al. Acute Viral Infections of the Central Nervous System in Immunocompetent Adults: Diagnosis and Management. **Drugs**, v. 73, n. 2, p. 131–158, fev. 2013.
- SU, J. Y. Human Herpesvirus-6 may be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children. **Journal of Child Neurology**, v. 35, n. 2, p. 132–136, 2020.
- SUNDHOLM, A.; GUSTAFSSON, R.; KARRENBAUER, V. Syndrome of Transient Headache and Neurologic Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis (HaNDL): HHV-7 Finding in Cerebrospinal Fluid Challenges Diagnostic Criteria. **Pathogens**, v. 12, n. 3, p. 476, 17 mar. 2023.
- SURESH, S.; FORGIE, S.; ROBINSON, J. Non-polio *Enterovirus* detection with acute flaccid paralysis: A systematic review. **Journal of Medical Virology**, v. 90, n. 1, p. 3–7, jan. 2018.
- SUZUKI, M. et al. Acute Transverse Myelitis Associated With Human Parvovirus B19 Infection. **Journal of Child Neurology**, v. 29, n. 2, p. 280–282, fev. 2014.
- SYRIDOU, G. et al. Human Herpesvirus 7-Related Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 2, p. 170–172, fev. 2020.
- TAMÒ, R.; SIMONS, E.; HUBER, L. C. Liquor klar – Diagnose (un)klar. **DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 147, n. 01/02, p. 43–45, jan. 2022.
- TEOH, T. et al. Outcomes of implementation of the FilmArray meningoencephalitis panel in a tertiary hospital between 2017 and 2020. **PLOS ONE**, v. 17, n. 3, p. e0265187, 17 mar. 2022.
- THAKUR, K. T. CNS infections in HIV. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 33, n. 3, p. 267, jun. 2020.
- THOMPSON, D.; BRISSETTE, C. A.; WATT, J. A. The choroid plexus and its role in the pathogenesis of neurological infections. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 19, n. 1, p. 75, 10 set. 2022.
- TOM, S. Flavivirus Encephalitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 4, p. 370–8, 2004.
- TÖRÜN, S. H. et al. Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoencephalitis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 7216, 30 mar. 2021.
- TSELIS, A. C. Cytomegalovirus infections of the adult human nervous system. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. 3. ed. [s.l.] Elsevier, 2014. v. 123p. 307–318.
- TUMA, R. L. et al. Clinical, cerebrospinal fluid, and neuroimaging findings in COVID-19 encephalopathy: a case series. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 2, p. 479–489, 2021.
- TURTLE, L.; GRIFFITHS, M. J.; SOLOMON, T. Encephalitis caused by flaviviruses. **QJM**, v. 105, n. 3, p. 219–223, 1 mar. 2012.
- VÁZQUEZ, M. et al. [Varicella and herpes zoster: challenges for public health]. **Salud Publica De Mexico**, v. 59, n. 6, p. 650–656, dez. 2017.
- VENTER, M. et al. Macroarray assay for differential diagnosis of meningoencephalitis in southern Africa. **Journal of Clinical Virology**, v. 60, n. 1, p. 50–56, maio 2014.



- VERBOON-MACIOLEK, M. A. et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates: WM Injury Caused by HPeVs. **Annals of Neurology**, v. 64, n. 3, p. 266–273, 28 set. 2008.
- VERONI, C.; ALOISI, F. The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Triologue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 665718, 7 jul. 2021.
- VIDAL, L. R. et al. Human adenovirus meningoencephalitis: a 3-years' overview. **Journal of NeuroVirology**, v. 25, n. 4, p. 589–596, ago. 2019a.
- VIDAL, L. R. et al. Human adenovirus meningoencephalitis: a 3-years' overview. **Journal of NeuroVirology**, v. 25, n. 4, p. 589–596, ago. 2019b.
- VOHORA, D. et al. COVID-19 and seizures: Is there a link? **Epilepsia**, v. 61, n. 9, p. 1840–1853, set. 2020.
- VOSS, J. D.; DHURANDHAR, N. V. Viral Infections and Obesity. **Current Obesity Reports**, v. 6, n. 1, p. 28–37, 1 mar. 2017.
- WANG, H. et al. Detection of human herpesvirus 6 in pediatric CSF samples: causing disease or incidental distraction? **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 107, n. 2, p. 116029, out. 2023.
- WANG, Y.; YANG, J.; WEN, Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 145, p. 112392, jan. 2022.
- WARD, K. N. Child and adult forms of human herpesvirus 6 encephalitis: looking back, looking forward. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 3, p. 349–355, jun. 2014.
- WHITE, K. et al. The utility of cerebrospinal fluid parameters in the early microbiological assessment of meningitis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 73, n. 1, p. 27–30, maio 2012.
- WHITLEY, R. J. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. Em: PETERSON, P. K.; TOBOREK, M. (Eds.). **Neuroinflammation and Neurodegeneration**. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 263–290.
- WHITLEY, R. J.; GNANN, J. W. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. **THE LANCET**, v. 359, p. 7, 2002.
- WIJBURG, M. T. et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. **JAMA Neurology**, v. 75, n. 7, p. 827, 1 jul. 2018.
- YEAHIA, R. et al. Brain MRI findings in COVID-19 patients with PRES: A systematic review. **Clinical Imaging**, v. 81, p. 107–113, jan. 2022.
- YILMAZ, M. et al. Human Herpesvirus 6 encephalitis in an immunocompetent pregnant patient and review of the literature. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 171, p. 106–108, ago. 2018.
- YUN, K. W. et al. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 10, p. 874–878, out. 2012.

ZACKS, M. A.; PAESSLER, S. Encephalitic alphaviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3–4, p. 281–286, jan. 2010.

ZAMANI, R.; POUREMAMALI, R.; REZAEI, N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. **Reviews in the Neurosciences**, v. 33, n. 4, p. 397–412, 1 jun. 2022.

ZANELLA, M.-C. et al. High-throughput sequencing for the aetiologic identification of viral encephalitis, meningoencephalitis, and meningitis. A narrative review and clinical appraisal. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 4, p. 422–430, abr. 2019.

ZHANG, N. et al. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, n. 816098, 10 jan. 2022a.

ZHANG, N. et al. Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 816098, 10 jan. 2022b.

ZHANG, X.-F. et al. Adenovirus Infection-associated Central Nervous System Disease in Children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 3, p. 205–208, mar. 2021.

ZIMMER, A. J.; BURKE, V. E.; BLOCH, K. C. Central Nervous System Infections. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 3, p. 4.3.48, 6 maio 2016.

## APÊNDICE A - Detecção de HAdV, EBV, HHV7 e SARS-CoV-2, segundo mês e ano

Gráfico 8- Detecção de HAdV em amostras líquóricas de 2018 a 2022

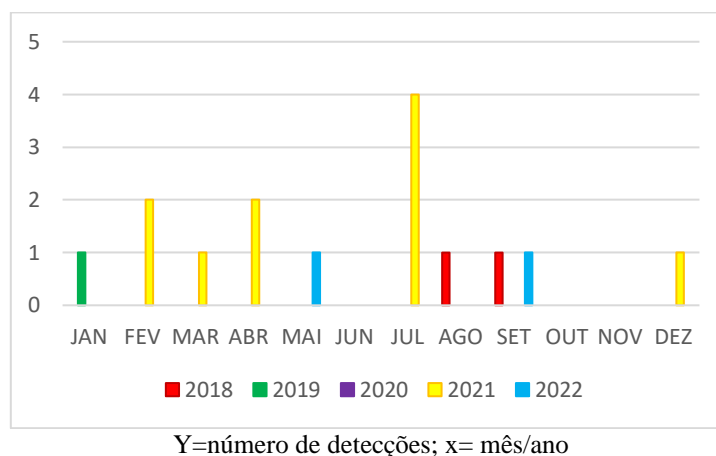


Gráfico 9- Detecção de EBV em amostras líquóricas, segundo mês e ano

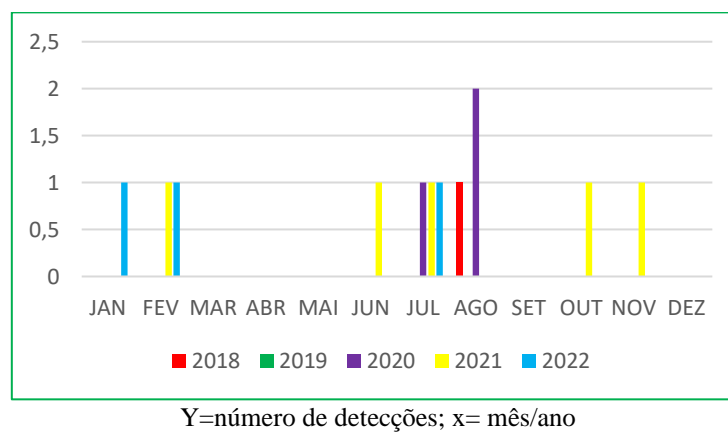


Gráfico 10- Detecção de HHV7 em amostras líquóricas, segundo mês e ano

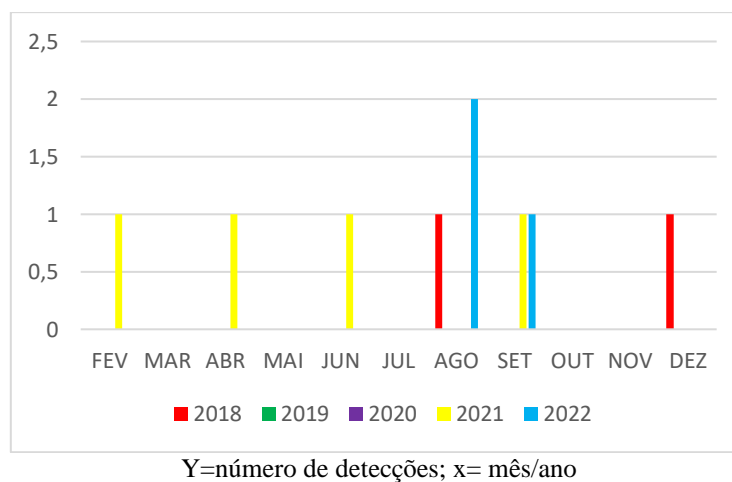
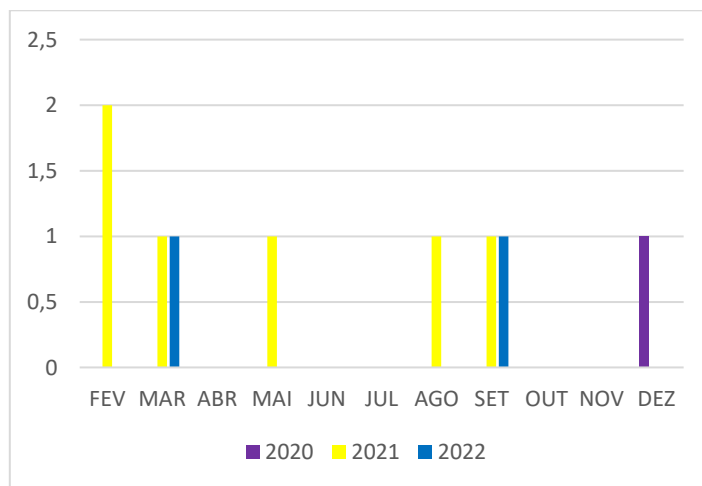


Gráfico 11-Detecção de SARS-CoV-2 em amostras liquóricas, segundo mês e ano



Y=número de detecções; x= mês/ano

## APÊNDICE B- Dados Amostrais

Amostra	Procedência	Sexo	Idade	Profissão	Sintomas
1	Ribeirão Preto	F	45	Diarista	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfincter
6	Ribeirão Preto	M	22	Serviços Gerais	Febre Cefaleia Rigidez De Nuca Vômitos Alt Consciência Alt Comportamento Coma Alt Respiratória
8	Monte Alto	F	38		Paresia Parestesia
13	Barretos	M	32	Ambulante	Cefaleia Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfincter
17	Cajuru	F	47	Professora	Febre Cefaleia Vômitos Alt Visual Alt Auditiva Alt Marcha
19	São Joaquim da Barra	M	25	Motofretista	Febre Alt Visual Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Comportamento Exantema Alt Respiratória
21	Ribeirão Preto	F	39	Professora	Alt Visual Alt Marcha Paresia Parestesia
24	Batatais	M	61	Motorista	Convulsão Alt Consciência Coma
25	Ribeirão Preto	M	37	Cuidador	Alt Marcha Paresia Parestesia
27	Pontal	F	37	Trab Rural	Cefaleia Convulsão

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>27</b>	Pontal	F	37	Trab. Rural	Cefaleia Convulsão
<b>30</b>	Ribeirão Preto	F	34		Convulsão Alt Comportamento
<b>36</b>	Araraquara	M	27	Personal Trainer	Alt Visual Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Olfato Exantema
<b>38</b>	Sertãozinho	M	57		Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Alt Esfíncter
<b>49</b>		M	30	Autônomo	Cefaleia
<b>55</b>	Avaré	F	37		Paresia Parestesia Exantema
<b>56</b>	Sertãozinho	F	48	Enfermeira	Cefaleia Alt Visual Exantema
<b>58</b>		M	72		Cefaleia Vômitos Alt Consciência Alt Comportamento Coma Exantema
<b>59</b>	Cajuru	M	25	Mecânico	Febre Cefaleia Rigidez De Nuca Vômitos Alt Visual Alt Auditiva Alt Consciência Alt Comportamento Coma
<b>88</b>	Ribeirão Preto	F	24	Estudante	Cefaleia Convulsão Alt Fala Paresia Parestesia Alt Comportamento
<b>210</b>	Ribeirão Preto	M	30		Febre Cefaleia Alt Fala Paresia Alt Consciência Coma Alt Respiratória

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>265</b>	Ribeirão Preto	M	52	Situação de Rua	Alt Visual Alt Comportamento
<b>346</b>	Guatapará	M	6	Menor	Febre Convulsão Vômitos
<b>350</b>	Sertãozinho	M	70	Torneiro Mecânico	Convulsão Alt Consciência Alt Memória Comportamento
<b>353</b>	Ribeirão Preto	F	51		Cefaleia Alt Comportamento
<b>360</b>	Ribeirão Preto	M	58		Convulsão Alt Marcha Paresia
<b>362</b>	Ribeirão Preto	M	5	Menor	Febre Cefaleia Rigidez de Nuca Vômitos
<b>364</b>	Sertãozinho	F	43		Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter
<b>368</b>	Vilhena/RO	M	2	Menor	Febre Convulsão Vômitos Alt Memória
<b>370</b>	Ribeirão Preto	M	63	Porteiro	Febre Cefaleia
<b>372</b>	Serrana	M	28		Febre Convulsão Alt Consciência Coma Exantema
<b>375</b>	Altinópolis	F	5M	Menor	Febre Rigidez de Nuca Alt Consciência
<b>376</b>	Ribeirão Preto	M	55	Servente de Pedreiro	Cefaleia Convulsão Alt Consciência
<b>377</b>	Ribeirão Preto	F	46		Cefaleia Paresia
<b>380</b>	Ribeirão Preto	F	2	Menor	Febre
<b>382</b>	Jardinópolis	F	11	Menor	Cefaleia Exantema

385	Ribeirão Preto	M	11	Menor	Febre Cefaleia Convulsão Vômitos Alt Consciência Exantema
388	Ribeirão Preto	M	21	Coletor de Lixo	Convulsão Alt Marcha
391	Ribeirão Preto	F	1	Menor	Febre Convulsão Rigidez De Nuca Alt Respiratória
393	Ribeirão Preto	M	36	Desempregado	Alt Fala Alt Marcha Alt Consciência Alt Comportamento Coma
400	Sertãozinho	F	8M	Menor	Febre Alt Gastrointestinal
410	Altinópolis	F	1	Menor	Febre Convulsão Alt Marcha Exantema
417	Pradópolis	F	6	Menor	Cefaleia Convulsão Vômitos Alt Consciência
419	Barrinha	M	29	Supermercado	Cefaleia Convulsão
421	Brodowski	F	23		Febre Cefaleia Vômitos Alt Comportamento
422	Cravinhos	F	31	Vendedora	Cefaleia Alt Visual
424	Guariba	F	4	Menor	Febre Cefaleia Alt Consciência Alt Comportamento Alt Respiratória
428	Guaira	M	63		Cefaleia Paresia Parestesia
433	Ribeirão Preto	M	36		Convulsão Alt Respiratória
435	Sertãozinho	M	29	Professor	Convulsão Alt Memória Alt Comportamento Exantema Alt Respiratória
439	Sertãozinho	M	54		Alt Visual



<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>440</b>	Santa Rosa	F	7	Menor	Febre Alt Auditiva Exantema
<b>442</b>	Santa Cruz Das Palmeiras	F	1	Menor	Febre Convulsão
<b>443</b>	Cajuru	F	12	Menor	Febre Convulsão Exantema
<b>445</b>	Limeira	M	15	Estudante	Convulsão Paresia
<b>453</b>	Ribeirão Preto	F	13	Menor	Febre Convulsão Exantema
<b>460</b>	Ribeirão Preto	F	66	Prostituta	Alt Memória Alt Comportamento Alt Esfíncter
<b>464</b>	Ribeirão Preto	M	37		Cefaleia Alt Visual
<b>473</b>	Ribeirão Preto	M	31	Motoboy	Febre Cefaleia Convulsão Vômitos Alt Consciência Coma Alt Esfíncter Exantema
<b>482</b>	Itápolis	M	3	Menor	Alt Marcha Paresia Alt Gastrintestinal Alt Respiratória
<b>487</b>	Ribeirão Preto	F	65	Aposentada	Alt Fala Alt Marcha Paresia Plegia Alt Esfíncter Alt Gastrointestinal Alt Respiratória.
<b>490</b>	Ribeirão Preto	F	35		Convulsão Alt Memória
<b>491</b>	Cravinhos	M	2	Menor	Febre Convulsão Alt Respiratória
<b>500</b>	Pratápolis	F	9	Menor	Cefaleia Vômitos Alt Visual
<b>503</b>	Jaboticabal	F	38		Febre Vômitos Alt Visual

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>505</b>	Ribeirão Preto	F	44	Assistente De leilão	Febre Cefaleia Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Gastrointestinal Alt Respiratória
<b>509</b>	Ribeirão Preto	M	78		Alt Consciência Alt Comportamento Coma
<b>510</b>	Ribeirão Preto	M	72		Alt Fala Alt Consciência Alt Comportamento
<b>518</b>	Ribeirão Preto	F	49		Cefaleia Paresia Parestesia Plegia Alt Respiratória
<b>519</b>	Batatais	F	13	Menor	Vômitos Alt Fala Alt Marcha Alt Comportamento
<b>522</b>	Morro Agudo	M	38	Motorista	Alt Visual
<b>524</b>	Jandira	M	27	Engenheiro	Febre
<b>527</b>	Santa Rita do Passa Quatro	M	54	Vidraceiro	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter Alt Respiratória
<b>529</b>	Porto Velho	F	29	Estudante	Alt Visual
<b>530</b>	Jardinópolis	F	21		Febre Convulsão Alt Respiratória
<b>532</b>	Guatapar	F	51		Febre Cefaleia Alt Marcha Alt Esfíncter Alt Respiratória
<b>541</b>	Uberlndia	F	44	Autnomo	Convulso Alt Visual
<b>544</b>	Ribeirão Preto	M	51		Convulsão Alt Conscincia
<b>550</b>	Ribeirão Preto	F	40		Convulsão Alt Conscincia
<b>553</b>	São Joaquim da Barra	M	24		Alt Pele- Linfoma Expressor de EBV

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>557</b>	Ribeirão Preto	M	3	Menor	Febre Convulsão Rigidez De Nuca
<b>558</b>	Ribeirão Preto	F	61	Doméstica	Alt Fala Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Exantema
<b>561</b>	Ribeirão Preto	M	77		Febre Alt Fala Alt Consciência Coma
<b>562</b>	Barrinha	M	30	Marceneiro	Alt Consciência
<b>563</b>	Ribeirão Preto	M	30		Febre Convulsão Alt Consciência
<b>564</b>	Ribeirão Preto	F	47	Doméstica	Cefaleia Alt Visual
<b>566</b>	Cravinhos	M	62	Serviços gerais	Alt Marcha Paresia
<b>567</b>	Jaboticabal	F	41	Babá	Alt Marcha Paresia Parestesia
<b>569</b>		M	52		Alt Visual Alt Auditiva Alt Marcha Plegia Exantema Alt Respiratória
<b>570</b>	Jardinópolis	M	13	Menor	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter
<b>576</b>	Ribeirão Preto	M	79	Encanador	Cefaleia Convulsão Alt Fala Parestesia Alt Consciência
<b>586</b>	Ribeirão Preto	M	55	Motorista	Convulsão Paresia Alt Memória Alt Comportamento
<b>590</b>	Ribeirão Preto	F	2	Menor	Febre Vômitos Alt Marcha Alt Respiratória

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>595</b>	Pontal	F	28	Serviços gerais	Alt Visual Alt Auditiva Alt Marcha Plegia Alt Memória
<b>597</b>	Serrana	M	4	Menor	Febre Alt Comportamento Exantema
<b>598</b>	São Carlos	M	2	Menor	Alt Marcha
<b>602</b>	Ribeirão Preto	M	37	Padeiro	Febre Cefaleia Alt Comportamento Alt Respiratória
<b>603</b>	Ribeirão Preto	F	55	Situação de rua	Paresia Alt Memória Alt Comportamento
<b>612</b>	Sertãozinho	M	55		Plegia Alt Comportamento
<b>614</b>	Ribeirão Preto	F	9	Menor	Cefaleia Alt Visual Paresia
<b>616</b>	Serra Azul	M	31	Confeiteiro	Cefaleia Alt Comportamento Exantema Alt Gastrointestinal
<b>618</b>	Santo Antônio da Alegria	M	69	Aposentada	Rigidez de Nuca Paresia Alt Consciência Alt Respiratória
<b>621</b>	Ribeirão Preto	M	64		Convulsão Parestesia Alt Consciência
<b>624</b>	Ribeirão Preto	F	28		Convulsão Alt Respiratória
<b>628</b>	Guariba	M	28		Cefaleia Rigidez de Nuca Vômitos
<b>634</b>	Batatais	M	2	Menor	Febre Convulsão Alt Respiratória
<b>636</b>	Muzambinho	F	53		Febre Parestesia Alt Comportamento
<b>639</b>		F	68		Paresia Alt Consciência Coma

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>644</b>	Ribeirão Preto	F	39		Cefaleia Paresia Parestesia
<b>645</b>	Ribeirão Preto	F	26		Vômitos Alt Visual Alt Marcha Paresia Alt Consciência Alt Gastrointestinal
<b>648</b>	Ribeirão Preto	F	14	Menor	Febre Alt Visual Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter Alt Respiratória
<b>649</b>		F	6	Menor	Cefaleia Alt Visual
<b>664</b>	Ribeirão Preto	M	1	Menor	Febre Convulsão Alt Respiratória
<b>666</b>	Pradópolis	F	8	Menor	Convulsão
<b>667</b>	Ribeirão Preto	M	61		Convulsão
<b>670</b>	São Simão	F	1	Menor	Febre Vômitos Alt Respiratória
<b>680</b>		M	10	Menor	Cefaleia Convulsão Alt Marcha Alt Memória Alt Gastrointestinal
<b>682</b>	Franca	F	47	Situação de rua	Febre Cefaleia
<b>686</b>	Monte Alto	F	65	Do lar	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Respiratória
<b>687</b>		M	0	Menor	Febre Convulsão Alt Respiratória
<b>697</b>	Serrana	F	4	Menor	Alt Marcha Paresia Alt Esfíncter Alt Respiratória
<b>702</b>	Ribeirão Preto	M	59	Pastor	Febre Convulsão Alt Memória Alt Comportamento

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>711</b>	Ribeirão Preto	M	0	Menor	Febre Vômitos Alt Gastrointestinal
<b>715</b>	Ribeirão Preto	F	31	Desempregado	Febre Convulsão Rigidez De Nuca Alt Fala Plegia Alt Comportamento
<b>718</b>	Monte Alto	F	26		Cefaleia Alt Visual Paresia Exantema
<b>721</b>	Serra Azul	M	44	Servente	Convulsão Alt Consciência
<b>729</b>	Sertãozinho	F	89		Convulsão Alt Fala Alt Consciência Alt Esfíncter Exantema
<b>731</b>	Sertãozinho	M	5	Menor	Febre Cefaleia Vômitos
<b>734</b>	Ribeirão Preto	F	33		Febre Alt Visual Exantema Alt Gastrointestinal
<b>735</b>	Ribeirão Preto	F	29	Diarista	Alt Fala Paresia Alt Consciência
<b>740</b>	Ribeirão Preto	M	0	Menor	Febre Convulsão
<b>755</b>	Cajuru	M	49	Do lar	Alt Memória
<b>767</b>	Ouroeste Sp	M	16	Menor	Alt Visual
<b>778</b>	Barrinha	M	55		Alt Visual
<b>787</b>	Franca	M	16	Vendedor	Febre Convulsão Alt Marcha Alt Consciência Alt Comportamento
<b>794</b>	Ribeirão Preto	M	47	Vigia	Exantema Alt Gastrointestinal Alt Respiratória
<b>803</b>	Olimpia	M	74	Aposentado	Febre Alt Marcha Alt Memória

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>817</b>	Ribeirão Preto	M	59	Administrativo	Alt Visual Paresia Parestesia Plegia
<b>818</b>	Boa Esperança do Sul /SP	M	59	Caminhoneiro	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter
<b>819</b>	Ribeirão Preto	F	32		Alt Visual
<b>823</b>	Sertãozinho	F	71	Trabalhador rural	Alt Memória Alt Comportamento
<b>825</b>		F	16		Convulsão Alt Consciência Coma Alt Respiratória
<b>830</b>	Ribeirão Preto	M	66	Motorista	Febre Convulsão Alt Consciência Alt Comportamento Coma
<b>833</b>	Araraquara	F	51	Técnica de enfermagem	Cefaleia Alt Visual
<b>852</b>	Pradópolis	M	37	Do lar	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter Alt Respiratória
<b>857</b>	Osasco	F	60	Contadora	Febre Convulsão Alt Consciência Alt Memória Alt Comportamento Exantema
<b>864</b>	Ribeirão Preto	F	53	Técnica de enfermagem	Alt Memória
<b>874</b>	Barretos	M	5	Menor	Convulsão Alt Fala Alt Marcha Parestesia
<b>877</b>	Ribeirão Preto	M	61	Autônomo	Febre Convulsão Alt Consciência
<b>884</b>	Barrinha	F	18		Paresia Parestesia Plegia Exantema
<b>919</b>	Jaboticabal	M	34		Febre Cefaleia Vômitos Paresia Parestesia Alt Esfíncter Exantema

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>936</b>	Sertãozinho	M	48	Engenheiro	Convulsão Alt Memória Alt Comportamento Alt Esfíncter
<b>953</b>	São Joaquim da Barra	M	13	Menor	Paresia Parestesia
<b>955</b>	Ribeirão Preto	F	44	Desempregado	Cefaleia Convulsão Alt Marcha Paresia
<b>972</b>	Jau	M	22	Beneficiário	Febre Cefaleia Convulsão Exantema
<b>976</b>	Barrinha	M	4	Menor	Convulsão Alt Fala Alt Consciência Alt Comportamento
<b>986</b>	Sertãozinho	F	23		Convulsão Alt Comportamento
<b>993</b>	Ribeirão Preto	M	42	Desempregado	Convulsão Alt Visual Alt Auditiva Plegia
<b>995</b>	Jardinópolis	M	20	Comerciante	Febre
<b>1004</b>	Ribeirão Preto	M	41	Administrativo	Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter
<b>1005</b>	São Simão	M	17	Estudante	Cefaleia Convulsão
<b>1006</b>	Viradouro	F	52	Do lar	Febre Alt Marcha Paresia Alt Memória Alt Consciência Alt Esfíncter
<b>1015</b>	São Simão	M	23		Paresia Parestesia
<b>1018</b>	Cravinhos	F	62	Aposentada	Alt Consciência Alt Memória Exantema
<b>1021</b>	Brodowski	M	68	Mestre de obras	Febre Alt Fala Alt Marcha Paresia Alt Memória Alt Comportamento Alt Esfíncter



<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>1030</b>	Jardinópolis	F	53	Administrativo	Febre Cefaleia Vômitos Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Respiratória
<b>1032</b>	Ribeirão Preto	M	58	Técnico em computação	Febre Alt Consciência Coma Alt Respiratória
<b>1042</b>	Barretos	F	23		Rigidez de Nuca Alt Visual Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Alt Esfíncter
<b>1053</b>	Ribeirão Preto	F	51		Febre Alt Consciência Alt Memória
<b>1056</b>	Pontal	M	49	Garçom	Febre Alt Visual Exantema Alt Respiratória
<b>1077</b>	Cravinhos	F	78	Do lar	Alt Fala Alt Marcha Parestesia Alt Consciência Alt Memória Alt Esfíncter Alt Gastrointestinal
<b>1081</b>	Ribeirão Preto	F	44	Serviços gerais	Febre Alt Esfíncter
<b>1086</b>	Ribeirão Preto	M	8	Menor	Convulsão Alt Consciência Coma
<b>1087</b>	Guariba	F	51	Do lar	Febre Paresia Alt Consciência Alt Memória Alt Respiratória
<b>1095</b>	Ribeirão Preto	F	6	Menor	Febre Cefaleia Convulsão Exantema

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>1096</b>	São Simão	M	43		Febre Convulsão Alt Fala Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Alt Consciência Alt Memória Alt Comportamento Coma
<b>1097</b>	Ribeirão Preto	M	34		Febre Convulsão Vômitos Rigidez De Nuca Alt Consciência Alt Comportamento Coma Exantema
<b>1098</b>	Pradópolis	F	15	Menor	Febre Cefaleia
<b>1102</b>	Ribeirão Preto	M	44	Eletricista	Vômitos Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Alt Esfíncter
<b>1103</b>	Santa Rosa do Viterbo	F	82	Do lar	Febre Convulsão Alt Consciência Coma
<b>1113</b>	Santo Antônio da Alegria	M	1	Menor	Febre Alt Marcha Paresia Alt Comportamento
<b>1116</b>	Guatapar	F	62	Do lar	Cefaleia Alt Visual Alt Fala Alt Marcha Alt Olfato Paresia Alt Consciência Alt Esfíncter Exantema
<b>1119</b>	Orlndia	M	12	Menor	Cefaleia Alt Visual Alt Marcha Paresia Parestesia

Amostra	Procedência	Sexo	Idade	Profissão	Sintomas
1121		M	35	Construção de estradas	Cefaleia Alt Visual Alt Fala Alt Marcha Paresia Alt Consciência Alt Comportamento
1123	Ribeirão Preto	F	71	Do lar	Febre Cefaleia Alt Fala Alt Marcha Paresia Plegia
1132	Ribeirão Preto	M	34	Médico	Alt Comportamento
1136	Jaboticabal	M	1	Menor	Febre Convulsão Alt Respiratória
1139	Altinópolis	M	7	Menor	Febre Cefaleia Convulsão Alt Respiratória
1144	Ribeirão Preto	F	1	Menor	Febre Convulsão
1150		F	30		Cefaleia Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Alt Esfíncter Alt Gastrointestinal
1151	Serrana	F	74	Aposentada	Convulsão Alt Consciência Coma Alt Esfíncter
1157	Ribeirão Preto	M	71		Alt Fala Alt Marcha Paresia Parestesia Alt Esfíncter
1163		F	0	Menor	Exantema
1169	Sertãozinho	M	73		Convulsão Vômitos
1171	Igarapava	F	10	Menor	Alt Fala Alt Marcha Paresia Parestesia Plegia Alt Esfíncter

<b>Amostra</b>	<b>Procedência</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Profissão</b>	<b>Sintomas</b>
<b>1173</b>	Serrana	F	24	Vendedora	Febre Cefaleia Vômitos Alt Visual Alt Fala Alt Marcha Alt Olfato Paresia Parestesia Exantema Alt Gastrointestinal Alt Respiratória

<b>Amos tra</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Evolução</b>	<b>Líquor</b>	<b>Cel</b>	<b>Linf</b>	<b>Glic</b>	<b>Prot</b>	<b>Lac</b>
<b>1</b>	DM2 HAS	Sequela	06/11/2018	5	3	73.4	33.4	2.5
<b>6</b>		Cura	05/09/2018	450	449	62	122	2.6
<b>8</b>		Sequela	04/12/2018	2	0	72	71	
<b>13</b>	Esclerose Múltipla Imunodepressão	Sequela	00/12/2018	13	10	55	19	
<b>17</b>		Sequela	25/09/2018	115	111	50	62	2.8
<b>19</b>	Lupus Imunodepressão	Cura	18/12/2018	12	12	49	20	
<b>21</b>	Esclerose Multipla Imunodepressão	Sequela	21/12/2018	2	2	53	11	
<b>24</b>		Óbito	09/11/2019	60	57	58	134	6.2
<b>25</b>	Obesidade	Sequela	01/11/2018	3	3	55	49	
<b>27</b>		Sequela	09/01/2019	43	43	40	39	
<b>30</b>	Tx renal IRC Imunodepressão	Cura	30/01/2019	5	4	52	17	1,7
<b>36</b>	DM2 Uso Anabolizante	Sequela	25/01/2019	41	40	55	36	2.6
<b>38</b>	UDI	Sequela	29/08/2018	0	0	53	17	
<b>49</b>		Cura	12/09/2018	8	7	48	105	
<b>55</b>		Sequela	28/09/2018	4	4	60	17	
<b>56</b>		Sequela	15/08/2018	2	2	49	46	1.4
<b>58</b>	Leucemia Imunodepressão	Óbito	31/08/2018	0	0	95	20	
<b>59</b>	UDI Etilismo	Cura	17/08/2018	900	639	16	137	9.7
<b>88</b>		Sequela	23/07/2020	188	181	59	81	1.2
<b>210</b>	Sind Wallenberg	Óbito	22/02/2021	Inc	Inc	96	69	1.7
<b>265</b>	UDI Etilismo	Sequela	19/02/2021	31	26	45	97	1.8
<b>346</b>	Cardiopatia	Cura	13/02/2021	1	1	67	18	2
<b>350</b>	DM2	Sequela	22/02/2021	3	3	81	62	2.3
<b>353</b>		Cura	18/02/2021	1	0	71	26	3.1

Amostra	Comorbidades	Evolução	Líquor	Cel	Linf	Glic	Prot	Lac
360	HAS	Sequela	12/02/2021	3	3	72	85	
362		Cura	21/02/2020	120 0	552	60	142	6
364		Sequela	05/02/2021	16	15	62	24	
368		Cura	11/01/2021	113	113	56	26	1.4
370	DM2 HAS	Cura	15/01/2021	0	0	97	24	3.5
372	SIDA Tuberculose Imunodepressão	Cura	16/04/2021	37	18	50	176	
375		Cura	24/01/2021	4	4	42	21	2.0
376		Sequela	28/01/2021	1	1	73	37	4
377		Cura	28/01/2021	1	1	49	22	1.4
380		Cura	01/01/2021	0	0	55	28	1.8
382		Sequela	07/02/2021	0	0	84	27	1.9
385		Cura	02/03/2021	1	1	91	38	3.0
388		Cura	24/03/2021	0	0	62	29	1.4
391	Sind Genética Imunodepressão	Cura	16/03/2021	0	0	46	26	1.3
393	SIDA UDI Imunodepressão	Sequela	17/03/2021	1	1	53	56	2.5
400		Cura	05/04/2021	14	13	49	18	1.5
410		Cura	22/04/2021	1	1	56	22	1.5
417		Cura	08/04/2021	300	237	68	31	2.1
419		Cura	16/04/2021	1	1	46	20	1.8
421	Obesidade	Cura	16/04/2021	365	298	46	57	2.1
422	Obesidade Epilepsia	Sequela	30/06/2021	3	3	71	23	
424		Cura	07/04/2021	0	0	60	17	1.3
428		Cura	30/05/2021	2	2	74	202	2.2
433	Obesidade HAS	Cura	21/05/2021	0	0	63	14	1.7
435	Etilismo	Cura	17/04/2021	21	20	68	61	1.3
439		Sequela	16/05/2021	2	2	59	24	1.8
440		Sequela	13/05/2021	22	20	42	37	1.9
442		Cura	06/05/2021	22	20	59	22	1.3

Amostra	Comorbidades	Evolução	Líquor	Cel	Linf	Glic	Prot	Lac
443		Cura	21/05/2021	1	1	57	15	1.5
445		Sequela	24/05/2021	1	1	54	26	1.7
453	Síndrome de Sturge Weber Epilepsia	Cura	15/03/2021	2	2	80	37	1.8
460	DM2 HAS	Sequela	08/05/2021	2	2	101	33	
464		Sequela	26/04/2021	10	10	87	32	2.9
473	Obesidade	Sequela	14/04/2021	18	18	98	49	
482		Sequela	24/06/2021	1	1	56	59	1.9
487		Sequela	13/07/2021	1	1	92	115	2.3
490		Sequela	18/06/2021	2	2	61	31	1.8
491		Cura	09/06/2021	0	0	67	26	1.5
500		Sequela	05/07/2021	3	3	60	23	2.4
503	Derivação ventrículo peritoneal	Sequela	17/06/2021	94	92	69	109	1.6
505	Obesidade Hipotireoidismo	Sequela	09/06/2021	3	3	89	53	2.2
509	IRC Etilismo	Óbito	19/07/2021	11	10	85	111	2.5
510	HAS	Cura	08/07/2021	203	187	55	219	2.6
518		Sequela	09/07/2021	0	0		60	
519		Sequela	20/07/2021	12	11	55	31	1.6
522		Cura	26/07/2021	1	1	62	34	1.5
524		Cura	21/07/2021	70	60	51	77	3.4
527	IAM Trombose Imunodepressão	Sequela	29/07/2021	36	8	57	76	
529		Sequela	12/07/2021	0	0	58	30	
530	UDI COVID-19	Sequela	30/06/2021	2	2	50	24	
532	NMOD DM2 Imunodepressão	Cura	05/07/2021	1	1	102	35	
541		Sequela	06/07/2021	19	17	49	102	

Amostra	Comorbidades	Evolução	Líquor	Cel	Linf	Glic	Prot	Lac
544	DM2 Tabagismo	Cura	30/06/2021	6	5	77	35	
550	SIDA UDI Imunodepressão	Cura	17/06/2021	1	1	91	45	
553	Linfoma NH Quimioterapia Imunodepressão	Sequela	23/06/2021	2	2	42	37	
557		Cura	23/06/2021	1	1	52	13	1.4
558	Tabagismo Etilismo	Sequela	23/08/2021	1	1	74	87	2.0
561	HAS AVC	Óbito	01/08/2021	2	2	139	42	2.7
562	Epilepsia	Cura	02/08/2021	0	0	75	44	1.4
563	IRC Cardiopatia	Sequela	05/08/2021	3	3	74	33	2.0
564		Sequela	12/08/2021	1	1	68	34	2.8
566	IRC Etilismo	Sequela	31/08/2021	0	0	51	26	0.9
567	DM2	Sequela	27/08/2021	0	0	52	68	2.3
569	SIDA HAS Imunodepressão	Sequela	01/08/2021	4	4	60	44	1.6
570		Sequela	18/08/2021	2	2	58	46	1.3
576	HAS Etilismo	Óbito	27/07/2021	0	0	89	41	2.2
586	HAS Hepato- esplenomegalia	Óbito	16/09/2021	10	9	67	61	2.3
590	Prematuridade Imunodepressão	Sequela	21/09/2021	1	1	72	17	1.7
595	Etilismo UDI	Sequela	30/09/2021	2	2	76	59	3.1
597		Cura	01/09/2021	680	68	50	85	3.0
598	Atraso de Desenvolvimento	Sequela	15/09/2021	3	3	57	28	1.3
602	SIDA Tuberculose Imunodepressão	Cura	08/09/2021	184	182	8	233	



<b>Amos tra</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Evolução</b>	<b>Líquor</b>	<b>Cel</b>	<b>Linf</b>	<b>Glic</b>	<b>Prot</b>	<b>Lac</b>
<b>603</b>	Desnutrição Lupus	Sequela	04/09/2021	8	7	53	35	1.6
<b>612</b>	Gota Atrite Séptica Imunodepressão	Sequela	05/11/2021	1	1	37	41	1.6
<b>614</b>		Sequela	28/10/2021	1	1	53	21	1.5
<b>616</b>	SIDA Imunodepressão	Cura	08/10/2021	55	50	44	86	2.4
<b>618</b>	HAS DM2 Etilismo Tabagismo	Óbito	30/10/2021	27	24	116	65	2.5
<b>621</b>		Sequela	04/10/1956	14	13	59	28	1.6
<b>624</b>	SIDA Imunodepressão	Cura	30/09/2021	Inc	Inc	99	79	1.5
<b>628</b>	Uso Anabolizante Contato Carrapato	Cura	11/11/2021	565	299	41	202	3.0
<b>634</b>	Crise Febril	Cura	07/11/2021	3	3	57	25	1
<b>636</b>	Esclerodermia Síndrome de Sjögren Imunodepressão	Sequela	03/11/2021	175	95	23	128	5
<b>639</b>	HAS DM2 Demência	Cura	30/11/2021	4	4	122	57	1.9
<b>644</b>	DM2 HAS	Sequela	10/11/2021	2	2	121	45	2.3
<b>645</b>		Sequela	02/12/2021	0	0	59	26	1.3
<b>648</b>		Sequela	06/12/2021	4	4	62	57	2.1
<b>649</b>	Obesidade	Sequela	09/12/2021	3	3	80	30	1.3
<b>664</b>		Cura	22/12/2021	0	0	60	17	1.2
<b>666</b>		Cura	20/12/2021	9	8	58	25	1.1
<b>667</b>	HAS Tabagismo Etilismo	Cura	16/12/2021	2	2	96	40	1.7
<b>670</b>		Cura	20/12/2021	60	58	48	24	1.4
<b>680</b>	TOD TDAH	Cura	02/01/2022	2	2	72	59	1.8
<b>682</b>	SIDA UDI Imunodepressão	Cura	10/01/2022	4	4	64	30	1.6
<b>686</b>	HAS	Cura	18/01/2022	0	0	70	50	1.9

Amostra	Comorbidades	Evolução	Líquor	Cel	Linf	Glic	Prot	Lac
687		Cura	06/01/2022	Inc		48	176	2.0
697		Cura	03/02/2022	4	4	48	57	1.5
702	Linfoma	Sequela	18/02/2022	70	58	50	118	2.7
711		Cura	06/02/2022	6	5	35	37	3.3
715	UDI Etilismo	Sequela	03/03/2022	1	1	73	23	1.6
718		Sequela	21/02/2022	1	1	52	36	1.3
721	SIDA UDI Etilismo Tabagismo Imunodepressão	Cura	02/02/2022	10	8	44	64	2.9
729	Hipotireoidismo	Óbito	10/03/2022	0	0	84	54	2.2
731		Cura	07/03/2022	65	64	66	53	1.6
734	UDI AVC	Sequela	21/03/2022	4	4	65	70	2.2
735		Sequela	23/03/2022	2	2	57	34	1.5
740		Cura	31/03/2022	2	2	54	73	1.5
755	DM2 Nefropatia	Sequela	12/01/2022	3	3	132	108	
767		Sequela	08/06/2022	1	1	64	27	
778	HAS	Cura	04/05/2022	22	22	54	81	
787		Sequela	04/05/2022	10	10	78	22	
794	SIDA Imunodepressão	Sequela	13/04/2022	15	15	61	96	
803	COVID-19	Cura	28/03/2022	3	3	37		
817	DM2 HAS Etilismo UDI	Sequela	29/01/2021	1	1	87	44	2.0
818		Sequela	27/01/2021	8	3	73	105	
819	Gestante HAS	Sequela	07/01/2022	1	1	53	23	
823		Cura	15/01/2021			54	96	
825	COVID-19 Hipotireoidismo	Sequela	03/11/2020	4	4	53	78	
830	TMO LMA Imunodepressão	Óbito	19/01/2021	57	56	142	504	1.5
833	Miastenia Gravis Tuberculose Imunodepressão	Sequela	11/01/2021	14	14	66	29	1.3
852	Deficiência Intelectual	Sequela	15/07/2020	17	17	63	41	1.5

Amostra	Comorbidades	Evolução	Líquor	Cel	Linf	Glic	Prot	Lac
857	Linfoma Neutropenia Imunodepressão	Sequela	27/01/2021	4	4	70	49	
864		Sequela	07/12/2020	10	9	61	42	
874		Sequela	14/01/2021	1	1	77	33	
877	Mieloma Múltiplo Neutropenia Imunodepressão	Óbito	03/02/2021	5	5	52	67	
884	Gestante	Sequela	31/07/2020	2	2	59	21	
919	Tx Rim Fígado DM2 HAS Imunodepressão	Cura	12/08/2020	19	19	43	148	
936	SIDA Imunodepressão	Sequela	15/07/2020	18	17	62	63	
953	Hepatopatia Ne	Cura	04/06/2020	3	2	65	21	
955	SIDA Esquizofrenia Imunodepressão	Sequela	24/06/2020	100	96	58	17	
972	Tumor Cerebral Prévio Curado	Cura	04/03/2021	7	4	56	37	
976	Mitocondriopatia Epilepsia	Sequela	19/03/2021	2	2	67	13	
986	Lúpus Imunodepressão	Cura	15/04/2021	2	2	81	32	
993		Sequela	15/03/2021	57	56	60	82	
995	TMO LLA Imunodepressão	Cura	31/03/2021	10	9	58	61	
1004	Obesidade DM2	Cura	27/02/2021	3	3	107	72	
1005		Cura	07/02/2021	28	26	60	37	1.3
1006	Tx Renal Imunodepressão	Sequela	15/02/2021	2	2	53	43	
1015	Artralgia Dengue	Cura	26/02/2021	11	8	78	175	1.9
1018	SIDA Demência Imunodepressão	Óbito	26/02/2021	109	103	119	106	
1021	HAS DM2 IRC	Óbito	18/02/2021	3	2	150	62	
1030	HAS DM2	Sequela	29/05/2021	0	0	98	43	
1032	TCE HAS DM2	Óbito	21/05/2021	9	9	106	26	
1042	Lupus ITU	Sequela	11/06/2021	2	2	42	49	

Amostra	Comorbidades	Evolução	Líquor	Cel	Linf	Glic	Prot	Lac
1053	LLA IRA Imunodepressão	Óbito	25/06/2021	1	1	51	40	
1056	SIDA Etilismo Imunodepressão	Óbito	21/07/2021	2	2	60	38	
1077	Hipotireoidismo	Sequela	16/05/2021	29	27	181	56	
1081	SIDA Imunodepressão	Sequela	26/04/2021	3	3	59	34	
1086	Imunodeficiência Primária Tx Renal	Sequela	13/05/2021	5	5	76	68	4.1
1087	HAS DM2	Sequela	08/05/2021	1	1	94	36	
1095		Cura	21/07/2022	1	1	55	26	0.8
1096	Etilismo Tabagismo	Sequela	12/07/2022	0	0	74	65	3.0
1097		Sequela	06/07/2022	725	630	26	224	11.7
1098		Cura	01/07/2022	1	1	58	31	1.5
1102	COVID-19	Sequela	05/07/2022	0	0	72	469	2.4
1103	HAS DM2 Doença Coronariana	Óbito	18/07/2022	1	1	148	91	2.1
1113		Cura	12/06/2022	57	55	41	81	1.6
1116		Sequela	20/06/2022	5	5	69	60	1.7
1119	Varicela	Sequela	30/06/2022	2	2	48	34	1.1
1121		Cura	01/06/2022	130	127	73	132	2.0
1123	Cirurgia Quadril Dengue Prévio	Sequela	20/06/2022	2	2	122	58	2.0
1132	SIDA Uso Abusivo Medicamentos Imunodepressão	Sequela	06/06/2022	31	30	45	89	1.5
1136	Covid	Cura	26/06/2022	0	0	71	0	1.1
1139		Cura	30/04/2022	2	2	65	34	2.0
1144		Cura	25/08/2022	3	3	65	23	1.3
1150	Tabagismo	Sequela	11/08/2022	32	28	56	42	1.8
1151	AVC prévio HAS DM2	Sequela	15/09/2022	0	0	150	57	2.3
1157	HAS Etilismo	Sequela	22/09/2022	1	1	72	78	1.7
1163	Hidrocefalia	Sequela	27/09/2022	2	2	7	73	3.3
1169		Cura	16/08/2022	Nc	Nc	67	58	1.7
1171	COVID-19	Sequela	14/09/2022	0	0	56	392	2.0
1173		Sequela	06/09/2022	0	0	66	30	1.7

<b>Amos tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>1</b>		Síndrome Deficitária Sensitivo Motora	Cultura Negativa, Vdrl Negativo, Pesquisa De Tb Negativa, Cie Pra Fungos Negativa, Indice De Igg 0,5, Bandas Oligoclonais Negativa, Elisa Cisticercose Negativa
<b>6</b>	HHV7	Encefalite	Cultura Bk, Fungos E Bactérias Negativas; Cie P/ Fungos Negativa, Vdrl Negativa; Varias Coletas De Hsv1, Hsv2 E Hhv6 Todas Negativas.
<b>8</b>	HHV7	Síndrome De Guillain Barré	Teve Acometimento De Par Craniano E Respondeu Mal Ao Igev, Demais Sorologias Negativas. Pcr Para Denv, Zikv E Chik No Sangue Negativo.
<b>13</b>	JCV	LEMP	Descrito No Prontuário Jcv Positivo. Bandas Oligoclonais Negativas E Indice De Igg 0,6. Cultura, Fungos, Bk, Vdrl Negativos
<b>17</b>		Meningite Subaguda	Cie Neg, Cult Neg, Fungos Neg, Vdrl Neg, Cisticercise Neg, Bk Neg, Pcr Hsv1, Cmv E VzV Negativos, Lyme Neg
<b>19</b>		Encefalite	Tb Neg; Cult Neg, Pesquisa Fungos Negativa; Cie Negativa, Vdrl Neg. Pcr Hhv 6 E Cmv Neg
<b>21</b>	JCV	LEMP	Indice Igg 1,1 E Jcv No Liqu0or Indice 1,62
<b>24</b>	CMV	Encefalite	Culturas Negativas No Começo, Iniciou Com Lcr Linfomononuclear Depois Mudou Para Pmn, A Nec Mexeu, E Ai O Lcr Cresceu Candida. Sorologia Toxoplasmose, Hiv, Ameba, Vdrl, Tudo Negativo. Fez Varias Pesquisas De Bk Em Lcr, Lavado Gástrico, Também Negativo. Tinha Raio X Pulmão Com Lesão Em Ápice Direito, Começou A Tratar Tb, Depois Viram Ser Decorrente De Tep.
<b>25</b>		Síndrome De Guillain Barré	Rotina Normal
<b>27</b>		Meningite Crônica	Rotina Normal
<b>30</b>	HADV	Encefalomielite	Culturas Bact, Tb E Fungos Negativa, Cie Negativa Hiv E Hepatites Negativa
<b>36</b>	VZV	Encefalite	Indice 0,6, VzV Lcr 2,816, Rotina Normal

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>38</b>	EBV	Mielite	Cultura, Fungos E Bk Negativo. Sorologia De Esquistossomose Negativo No Lcr E No Sangue. Igm E Igg Positivo Para Ebv No Sangue E No Lcr
<b>49</b>	HADV	Meningite	Rotina Normal
<b>55</b>		Mielopatia Aguda Ne	
<b>56</b>	HHV7	Neurite Óptica	Rotina Normal
<b>58</b>	HADV	Encefalite	Rotina Normal
<b>59</b>		Meningite	Cie, Fungos, Bk, Cultura Negativo
<b>88</b>		Encefalite	Rotina Normal
<b>210</b>	SARS COV 2	AVC	
<b>265</b>	EBV	Neurite Óptica	Tb, Cie, Fg, Cult, Negativas. Vdrl 1:2 No Lcr E 1:8 No Sangue. Bandas Negativas Índice De Igg 1.0
<b>346</b>	HSV1	Crise Convulsiva	Cie Fungos E Bk E Cult Lcr Negativa
<b>350</b>		Crise Convulsiva	Atrofia Cerebral Posterior.
<b>353</b>		Cefaleia	
<b>360</b>	SARS COV 2	AVC	Hipodensidade Em Território Acme
<b>362</b>	HEV	Meningite	Tomografia De Crânio Normal Contato Com Hamster
<b>364</b>	HADV	Mielite Transversa	Rmn Com Múltiplas Pequenas Imagens Lacunares Mais Em Corpo Caloso E Glia, Sequelas De Isquemias. Alterações Medulares A Nível De T5e T6 Compatível Com Desmielinização.
<b>368</b>		Meningo-Encefalite	Tomografia Normal, Ressonância Com 2 Focos De Hsa Subagudo, Eeg Com Sinais De Encefalopatia Inflamatória Ou Infecciosa
<b>370</b>		Crise Convulsiva	Tomografia E Ressonância Sem Nada Significativo. Lcr Com Cie Cultura E Tb Negativo, Vdrl Hiv Negativo Hepatite C Positiva No Passado, Covis 3 Meses Antes Desse Quadro
<b>372</b>	CMV	Meningo-Encefalite	
<b>375</b>	HHV6	Meningite	Não Fez
<b>376</b>		Crise Convulsiva	Cie, Cultura, Vdrl Tb E Fungos Negativo. Hiv, Hep E Vdrl Negativo
<b>377</b>		Crise Convulsiva	Cie, Cultura, Vdrl Tb E Fungos Negativo. Hiv, Hep E Vdrl Negativo

<b>AMOS TRA</b>	<b>VIRUS</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>380</b>		Meningite	Pcr Adeno Nasal E Anal Negativos. Covid Nasal Negativo Enterovirus Anal Negativo.
<b>382</b>		Cefaleia	Rotina Normal
<b>385</b>		Encefalopatia Ne	Elisa Ebv Igm Ind E Igg Positivo, Aslo Positivo, Pesquisa De Covid Nasal Negativa
<b>388</b>		Meningo- Encefalite	Vdrl 1/16 Ftabs Positivo, Hiv Neg. Vdrl No Lcr Negativo Be, Cie Fg Criptococo E Cultura E Tb
<b>391</b>	SARS COV 2	Meningo- Encefalite	Alteração Provas Ativ Inflamatória E Enzimas Musculares
<b>393</b>		Encefalopatia Ne	Lcr: Cie, Bk, Tb, Fg, Cult, Vdrl Negativos. Sangue Com Ebv Igg Positivo E Cmv Pcr No Sangue Positivo. Restante Sem Chamar A Aenção
<b>400</b>		Febre Sem Sinais De Localização	Sangue: Pcr Para Hsv1, Hsv2, Hhv6, Hev, Adv, Cmv, Ebv Covid Negativo. Sorologia Hiv, Covid, Ebv Cmv Negativo. Nas Fezes Teve Pcr Positivo Para Enterovírus
<b>410</b>	HADV	Meningo- Encefalite	Ebv No Sangue Susceptível, Covid Nasal Negativo
<b>417</b>		Meningite	Rotina Normal
<b>419</b>		Crise Convulsiva	Rotina Normal
<b>421</b>	VZV HHV7	Encefalite	Rotina Normal
<b>422</b>	HHV6	Neurite Óptica	Hiv Hep Vdrl Negativos Todas As Pcr Negativas, Ebv Cmv E Toxo No Lcr Negativas, Bandas Negativas E Anticorpos Negativos. Indice 0.4 E 0.5
<b>424</b>		Encefalite	Rotina Normal
<b>428</b>		Síndrome De Guillain Barré	Rotina Normal
<b>433</b>	SARS COV 2	Crise Convulsiva	Vdrl E Cultura Lcr Negativa
<b>435</b>		Encefalite Ne	Sorologia Covid Ebv E Cmv Igg Positivo, Pcr Sangue Parvo, Cmv Ebv Negativo, Lcr Cult Fg Bk Vdrl Negativo
<b>439</b>		Neurite Óptica	Cult, VDrl, Tb Neg. Hiv E Hep Neg. Covid Nasal Positivo

<b>AMOS TRA</b>	<b>VIRUS</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>440</b>		Febre Lesões Bolhosas E Surdez	Tudo Negativo Menos Cmv No Sangue- A Lista E Enorme Ver No Caderno
<b>442</b>		Meningite Viral	Vsr Flu E Covid Nasal Negativos Mas Tem Teste Rápido Flu A Positivo
<b>443</b>	DENV3	Encefalite Por Dengue	Cult Negativo Igm Dengue Positivo
<b>445</b>		Paresia Ne	Várias Sorologias, todas Do Mundo, normais
<b>453</b>		Meningite	Ct Com Síndrome De Sturge Weber
<b>460</b>		Demência Ne	Rotina Normal
<b>464</b>	HADV	Paralisia Nervos Cranianos	Rotina Normal
<b>473</b>		Meningo-Encefalite	Ct Inicial Sem Alterações Significativas E Depois Com Redução Volumétrica Importante Do Hipocampo- Que Foi Aumentando
<b>482</b>		Síndrome De Guillain Barré	Ct Crânio Normal E Coluna Compatível Com Síndrome Desmielinizante, Guillain Barre. Enm Com Bloqueio Da Condução Proximal
<b>487</b>	HADV	Outras Síndromes Paralíticas Aguda	Tomografia Crânio Normal E Coluna Alterada
<b>490</b>		Demência Ne	Ct Normal. Eeg Epilepsia Idiopática Ou Genética
<b>491</b>		Crise Convulsiva	Ct Normal Eeg Atípico
<b>500</b>		Hipertensão Intracraniana	Ct Com Estreitamento Sagital- Tratada Com Stent Femoral
<b>503</b>		Diplopia	Ct Com Lesão Anelar Em Tronco Cerebral. Espessamento Que Pode Ser Meningite
<b>505</b>	B19	Síndrome De Guillain Barré	Rotina Normal
<b>509</b>		Encefalopatia Ne	Rotina Normal
<b>510</b>	HSV1	Encefalite Herpética	Ct Com Hipodensidade Polo Temporal Esquerdo, Necrose Hemorrágica Sugerindo Encefalite Herpética
<b>518</b>		AVC	Ct Com Hiperdensidade Occipital Esquerda Com Edema Vasogênico E Hemorragia Subaracnóidea Frontal Bilateral
<b>519</b>		Síndrome Desmielinizante	Ct Com Varios Focos De Desmielinização



<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>522</b>		Neurite Óptica	Ct Normal. Outro Exame Abril 2022 Sem Alterações
<b>524</b>	HADV	Febre	Ct Com Múltiplas Fraturas Cranianas
<b>527</b>	SARS COV 2	Encefalomielite	Ct Com Desmielinização Cerebelar Media Dir Compatível Com Nmosd
<b>529</b>		Neurite Óptica	Ct Com Redução Volumétrica Global E Pequenos Focos De Realce De Substancia Branca
<b>530</b>	SARS COV 2	Crise Convulsiva	Rotina Normal
<b>532</b>	EBV HADV	Mielite	Ct Sem Alterações Em Relação Ao Padrão Anterior
<b>541</b>		Neurite Óptica	Ct Lesões Desmielinizantes E Acometimento De Quiasma Optico
<b>544</b>		Crise Convulsiva	Ct Normal
<b>550</b>		Crise Convulsiva	Não Tem
<b>553</b>	EBV	Linfoma Cerebral Expressor De EBV	Ct Normal
<b>557</b>		Meningite	Rotina Normal
<b>558</b>		Síndrome De Guillain Barré	Ct Hipodensidade Do Mesencéfalo
<b>561</b>		Rebaixamento De Consciência	Ct Sem Lesões Novas
<b>562</b>		Rebaixamento De Consciência	Normal
<b>563</b>		Crise Convulsiva	Ct Com Atrofia Cerebral Difusa, Predominante Em Tronco
<b>564</b>		Neurite Óptica	Normal
<b>566</b>		Encefalopatia	Ct Com Redução Volumétrica Simétrica E Proporcionada
<b>567</b>		Síndrome De Guillain Barré	Normal
<b>569</b>		Paralisia De Bell	Rmn Desmielinização Semioval Direita. Enm Com Desnervação Grave
<b>570</b>		Paresia Ne	Normal
<b>576</b>		Crise Convulsiva	Ct Com Atrofia Cortical Difusa, Microangiopatia, Hidrocefalia Ex Vacum, Acometimento De Ponte Bilateralmente
<b>586</b>	HHV7	Encefalite	Hipersinal Periventricular, Giro De Cíngulo, Occipital, Sistema Límbico Mal Definido- Alterações Podem Ser Vasculite

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>590</b>		Cerebelite	Leucoencefalomalacia Difusa, Aumento Secundário De Ventriculos
<b>595</b>		Síndrome De Guillain Barré	Reforço Pós Contraste De V Vii E Vii Pares Bilateralmente. Enm Desmielinização Membros Inferiores, Mas Primeiro Foi Inconclusivo
<b>597</b>		Meningite	Não Tem
<b>598</b>		Anormalidade Da Marcha	Normal
<b>602</b>		Neurocripto-Cocose	
<b>603</b>		Encefalite	Infarto Cerebral
<b>612</b>		Rebaixamento De Consciência	Redução Volumétrica Difusa Desproporcional Para A Idade
<b>614</b>		Cefaleia	Rotina Normal
<b>616</b>		Meningite	Rotina Normal
<b>618</b>		Meningo-Encefalite	Redução Volumétrica Difusa E Sinais De Microangiopatia
<b>621</b>	EBV	Meningite	Somente Lesões Antigas De Trauma
<b>624</b>	CMV	Meningite	Espessamento Leptomeningeo
<b>628</b>		Meningite	Lesão Expansiva Com Realce Em Anel, Efeito De Massa, Ruptura Com Drenagem Para Ventrículo Lateral Direito., Espessamento Ependimário E Leptomeningeo.
<b>634</b>		Crise Convulsiva	Normal
<b>636</b>	EBV	Meningo-Encefalite	Primeiro Exame Normal, Segundo Exame Com Vasculite De Predomínio Frontal, Depois Outro Com Lesões Granulomatosas
<b>639</b>		Encefalopatia Ne	Normal Em Relação Padrão Anterior (Atrofia Global Difusa)
<b>644</b>	VZV	Avc De Repetição Devido Vasculite Por VZV	Vasculite Com Múltiplos Infartos Em Território De Artéria Cerebral Media Esquerda E Múltiplas Estenoses Segmentares Em Artérias Intracranianas Sugestivas De Vasculite.
<b>645</b>	HADV	Síndrome De Guillain Barré	Ct Normal. Rmn Com Lesão Em Corpos Mamilares Bilateralmente Sem Sinais De Atrofia. Considerar Wernicke.

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>648</b>		Encefalomielite	Múltiplas Lesões Sugestivas De Desmielinização Ovaladas Em Transição Corticomedular, Hipotálamo, Quiasma Optico Direito, Ventrículo Lateral E Bulbo Direito, Podendo Ser Em Ou Adem
<b>649</b>		Neurite Óptica	Neurite Optica A Esquerda, Focos De Hipersinal Em Sub Branca Nas Regiões Frontais Que Podem Ser Gliose/Alt De Mielina
<b>664</b>		Crise Convulsiva	Não Tem
<b>666</b>		Crise Convulsiva	Não Tem
<b>667</b>		Crise Convulsiva	Redução Volumétrica Simétrica Discreta E Proporcionada
<b>670</b>		Meningo-Encefalite	Rotina Normal
<b>680</b>		Encefalite	Hipodensidade Região Subcortical E Parietoccipital Bilateralmente, Sugerindo Edema Vasogênico, Quadro Compatível Com Síndrome Press
<b>682</b>		Febre	Rotina Normal
<b>686</b>	VZV	Síndrome De Guillain Barré	Rotina Normal
<b>687</b>		Crise Convulsiva	Rotina Normal
<b>697</b>		Síndrome De Guillain Barré	Rotina Normal
<b>702</b>	HSV1	Encefalite	Hipodensidade Insula E Temporomesial Esquerdas, Lacuna Coroa Radiada Esquerda E Microangiopatia Compatível Com Encefalite Herpética.
<b>711</b>		Meningismo	Não Tem
<b>715</b>		Encefalite	Focos De Alteração De Substancia Branca Em Lobo Occipital Direito Podendo Ser Gliose. Redução Volumétrica Cerebelar.
<b>718</b>		Neurite Óptica	Rotina Normal
<b>721</b>	EBV	Meningite	Redução Volumétrica Difusa.
<b>729</b>		Crise Convulsiva	Atrofia Global Difusa
<b>731</b>		Meningite Viral	Normal

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>734</b>		Encefalite	Hipodensidade Com Reforço Parietal
<b>735</b>	VZV	AVC	Hipodensidade Núcleos Da Base E Território M5. Transformação Hemorrágica Em Ih2
<b>740</b>		Meningite	Normal
<b>755</b>		Demência Ne	Múltiplo Infartos Isquêmicos Agudos E Crônicos= Vasculite?
<b>767</b>		Neurite Óptica	Presença De Realce Pelo Contraste Em Porção Retrobulbar De Nervos Opticos Bilateralmente.
<b>778</b>	HADV	Neurite Óptica	Lesão Focal Em Nervo Optico Esquerdo E Quiasma Compatível Com Processo Inflamatório. Coluna Sem Alterações
<b>787</b>		Encefalite	Hipersinal Temporal Mesial À Direita Compatível Com Doença Autoimune, Focos De Altde Sub Branca E Desmielinização
<b>794</b>		Paquimeningite	Atrofia Discreta Difusa. Espessamento Paqui E Leptomeningeo Difuso Compatível Com Meningite
<b>803</b>	SARS COV 2	Demência Pós Covid	Redução Volumétrica Encefálica Simétrica E Proporcionada
<b>817</b>		Paralisia De Bell	Não Tem
<b>818</b>		Polineuro-Patia Ne	Não Tem
<b>819</b>		Midríase E Cegueira Súbita	Rotina Normal
<b>823</b>		Demência Reversível	Rotina Normal
<b>825</b>		Encefalite Durante Covid	Aumento De Hipófise E De Ventrículos Laterais
<b>830</b>	EBV	Encefalite	Sem Laudo
<b>833</b>		Meningite Linfocitária Crônica	Rotina Normal
<b>852</b>	EBV	Mielite Transversa	Crânio Normal, Coluna Com Lesão Torácica Aspecto Sequelar
<b>857</b>		Crise Convulsiva Durante Covid	Normal
<b>864</b>	SARS COV 2	Demência pós Covid	Normal
<b>874</b>		Encefalite	Atrofia Severa A Esquerda
<b>877</b>	HHV7	Encefalite Viral	Leve Redução Volumétrica Encefálica
<b>884</b>		Paralisia Facial	Não Tem

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>919</b>	EBV	Meningo-Encefalite Viral	Lesão Occipital Com Compatível Com Complicação Parenquimatosa E De Processo Inflamatório Meníngeo
<b>936</b>	EBV	Encefalopatia	Hipodensidade Substancia Branca Subcortical Frontal E Insula Esquerda
<b>953</b>		Mielorradiculo-Patia Ne	Não Tem
<b>955</b>		Encefalopatia Ne	Sem Anormalidades Em Relação Ao Exame Prévio
<b>972</b>	HADV	Encefalite Viral	Múltiplos Focos De Realce Nodulares Corticais Nos Lobos Occipitais E Temporal E Hemisférios Cerebelares
<b>976</b>		Rebaixamento De Consciência	Sem Anormalidades Em Relação Ao Exame Prévio
<b>986</b>		Encefalite	Áreas De Parênquima Cerebral Associadas A Lacunas - Focos De Micro sangramentos Cerebrais Cerebelares Além De Pequeno Hematoma Frontal Direito
<b>993</b>		Meningite Linfocitária Crônica	Normal
<b>995</b>	JCV	Paresia E Febre	Normal
<b>1004</b>		Síndrome De Guillain Barré	Não Tem
<b>1005</b>	HADV	Meningite Crônica	Normal
<b>1006</b>		Demência E Infartos Lacunares	Microangiopatia Acentuada, Infartos Lacunares Agudos E Crônicos, Múltiplos Microsangramentos Em Tálamo Direito
<b>1015</b>		Síndrome De Guillain Barré	Normal
<b>1018</b>		Demência Ne	Lesão Focal Em Núcleos Da Base
<b>1021</b>		Meningite Crônica	Ventriculomegalia Compatível Com Hic E Lesão Destrutiva/Encefalomalácia Parietal Direita
<b>1030</b>		Polineuropatia Durante Covid	Normal
<b>1032</b>	HSV1	Meningo-Encefalite	Normal
<b>1042</b>	HHV7	Mielite	Crânio Normal, Coluna Com Lieite Extensa Longitudinalmente Torácica Comprometendo Ate Coluna Medular
<b>1053</b>		Rebaixamento De Consciência	Normal

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>1056</b>	CMV	Febre Sem Sinais De Localização	Redução Volumétrica Difusa E Proporcionada
<b>1077</b>		Encefalomielite	Focos De Hipersinal Acometendo Lobo Parietal E Frontal Direito Assim Como A Cabeça Do Núcleo Caudado, Perna Posterior Da Capsular Interna E Lentiforme. Algumas Lesões Apresentam Restrição À Difusão E Outras Realce Pelo Meio Contraste Sugerindo Infartos Em Diferentes Estágios; Parênquima Cerebral Com Focos De Hipersinal Na Substância Branca Cerebral, Predominando Nos Centros Semiovais, Com Distribuição E Característica De Lesões Periarteriolares (Microangiopatia – Fazekas 1). Múltiplos Focos De Estenose Significativa. Lesões Isquêmicas (Infartos) Em Diferentes Estágios Evolutivos, À D, Um Com Transformação Hemorrágica Compatível Com Embolia Artério-Arterial
<b>1081</b>	JCV	LEMP	Lesões Cerebrais De Aspecto Destrutivo Predominante Lobar Frontal Esquerdo E Occipital Direito, Compatível Com Lemp E Atrofia Encefálica Difusa
<b>1086</b>		Crise Convulsiva	Redução Volumétrica Global
<b>1087</b>		Demência Durante Covid	Normal
<b>1095</b>		Meningite	Normal
<b>1096</b>		Encefalopatia	Edema Cerebral Múltiplos Focos De Origem Vasogenica
<b>1097</b>	EBV	Meningo-Encefalite	Sinais De Leptomeningite E De Encefalite
<b>1098</b>		Meningismo	Normal
<b>1102</b>		Paralisia Flácida Aguda	Normal
<b>1103</b>		Crise Convulsiva	Microangiopatia E Redução Cerebral E Cerebelar Difusa E Proporcionada
<b>1113</b>		Encefalite	Normal
<b>1116</b>		Síndrome De Guillain Barré	Alterações Inespecíficas De Sb Branca Subcortical
<b>1119</b>	HHV7	Polineuropatia Inflamatória	Normal
<b>1121</b>		Meningo-Encefalite	Normal

<b>Amos Tra</b>	<b>Virus</b>	<b>Dx Sindrômico</b>	<b>Exames Complementares</b>
<b>1123</b>		Mimi Stroke Por Dengue	Sem Laudo
<b>1132</b>		Alteração Comportamental	Atrofia Difusa Não Compatível Com Idade
<b>1136</b>		Crise Convulsiva Inédita	Normal
<b>1139</b>		Crise Convulsiva	Normal
<b>1144</b>	HHV7	Encefalite	Hipodensidade Mesial Esquerda Podendo Corresponder A Encefalite
<b>1150</b>	HHV7	Tetraplegia Flácida	Normal
<b>1151</b>		Crise Convulsiva	Hipodensidade Substancia Branca E Lacuna Crônica Nucleocapsular Direita
<b>1157</b>	SARS COV 2	Síndrome De Guillain Barré	Redução Volumétrica Difusa E Proporcionada
<b>1163</b>		Infecção Congênita	Hidrocefalia E Cisto Porencefalico Occipital Esquerdo Com Degradação De Hemoglobina
<b>1169</b>		Crise Convulsiva	Normal
<b>1171</b>		Paralisia Flácida Aguda	Normal
<b>1173</b>	HHV7 HADV	Síndrome De Guillain Barré	Normal

Amostra	Resultado de exames de imagem
1	<p><b>Tomografia 20/09</b> hipodensidade mal definida no giro pré central e no giro frontal à esquerda de etiologia a esclarecer. ...restrição na difusão sugerindo processo inflamatório - considerar neurocisticercose ou vasculite.</p> <p><b>Rmn coluna 23/09:</b> presença de imagem cística intradural, subaracnoide, posteriolateral direita a medula espinhal no nível de t5-t6 e t8. Necessário excluir cisto parasitário</p>
6	<p><b>Tc de crânio (07/09/2018):</b> extensas alterações no parênquima cerebral, principalmente em lobo temporal direito, algumas com efeito destrutivo e outras com efeito tumefativo, sugestivas de encefalite.</p> <p>- eeg (07/09/2018): os achados consistentes com encefalopatia difusa por possível lesão estrutural cortical</p>
8	<p>Rmn 09/01/19: alteração nervo facial a direita de caráter inflamatório; alt de nervos trigêmeos (encefalite de meckel); enmg 12/12/18: lesão dos nervos faciais bilateralmente, primariamente mielínica, assimétrica (pior a d), com perda axonal secundaria, sem sinais de atividade.</p>
13	<p>Parênquima cerebral com múltiplas lesões ovais sugestivas de placas de desmielinização- várias ressonâncias com descrições iguais</p>
17	<p>Rmn lesão hipertensa perivascular com microangiopatia, alteração em joelho de corpo caloso compatível com síndrome de susac</p>
19	<p>Rmn redução volumétrica encefálica, coluna normal. Lcr 12 cel 12 linf 2 hcia 49 glic 20 prot</p>
21	<p>Ressonância característica. Teve última crise final de 18, em algumas consultas suspeitaram de simulação das novas crises. Índice de IgG 1,1 e jcv índice 1,62</p>
24	<p>01/11/18- áreas hipodensas cerebelo a esquerda e lesões frontoparietais direita sendo uma periventricular bem delimitada sem reforço após o contraste. Na necropsia fragmento com infiltrado eosinofílico amorfo e acelular.</p>
25	<p>Não tem</p>
27	<p>Ressonância 2019 com cisticercos intraventricular direito sem repercussão. Então a causa não era doença previa</p>
30	<p>Múltiplos focos de hipersinal compatível com edema vasogênico. Microangiopatia moderada com múltiplas cavitações compatíveis com infartos lacunares.</p>
36	<p>Rmn múltiplas imagens tamanhos variados correspondendo a evento isquêmico e vasculite generalizada</p>



Amostra	Resultado de exames de imagem
38	Rm de coluna 10/2020: sem sinais sugestivos de mielite. Alterações degenerativas sem Sinais de compressão medular ou radicular. Estreitamento foraminal bilateral em C6-c7.Rm de encéfalo 10/2020: lesões com destruição periarteriolar sugestivas de Microangiopatia associadas a uma lesão atípica para microangiopatia, única, na transição corticossubcortical do giro pré-central direito, estáveis em relação a 20/12/18.
49	Espessamento paquimeníngeo difuso discreto
55	Múltiplos focos de desmielinização
56	Tomografia com espessamento nervo optico a direita. Investigação infecciosa foi feita na segunda amostra de lcr que foi dois meses depois do quadro. Teve lesões bolhosas durante o quadro- ocorreu depois do embaçamento visual.
58	Não fez exames de imagem. Cie, chagas, vdrl hepatites bk e fungos negativa.
59	Primeira tomografia normal. Depois fez rmrn que mostrou quebra de barreira e microabscessos em tronco e cerebelo. Udi, iniciou quadro de cefaleia vomito e rigidez de nuca. Internou e apresentou piora progressiva mesmo com atb e aciclovir. Entrou em coma. Participou de uma festa na mata. Teste raiva e febre maculosa negativos
88	Ct normal eeg compatível com encefalite
210	Rmn com avc de tronco- recebeu alta do avc e no mesmo dia reinternou com febre, entrou em insuficiência respiratória e Glasgow baixo- indo a óbito.
265	Rmn com hipersinal de nervos opticos, principalmente direita
346	Normal
350	
353	
360	
362	
364	Culturas, fungos, negativos. Sorologia sangue igg positivo para cmv e ebv, susceptível a toxo.
368	Cultura vdrl negativos. Pcr para bactérias negativos. Pesquisa rotavírus e isospora negativas
370	Rotina normal

Amostra	Resultado de exames de imagem
372	Cmv no sangue positivo, medula negativo, cie , vdrl e hepatites negativo, ftabs positivo, toxo susceptível, criptococo e culturas negativo cmv no líquido também positivo, ficou como infecção disseminada atingindo também snc
375	Pcr bactérias no líquido negativo. Pcr nasal para covid, influenza e vsr negativos ficou de fazer pcr para família herpes mas no sistema está como etiqueta impressa.
376	Tomografia normal.
377	Tomografia com alterações de dc antiga
380	Ct normal
382	Ct normal
385	Tomografia e ressonância normais
388	Ct normal
391	Ct e rmn com atrofia cerebral difusa ne
393	Ct com atrofia difusa, eeg com encefalopatia por epilepsia crônica, us com hepatoesplenomegalia
400	Não tem
410	Tomografia normal
417	Tomografia normal
419	Normal
421	Normal
422	Ct espessamento nervo optico e alt não típicas de substancia branca
424	Normal
428	Ct normal eeg com padrão desmielinizante
433	Ct normal eeg anormal inespecífico
435	Normal
439	Ct com inflamação e espessamento nervo optico esquerdo até quiasma
440	Ct com lesões desmielinizantes de substancia branca, podem ou não ser artefato
442	Ct e eeg normais
443	Normal
445	Normal
453	Culturas fungos cie vdrl toxo tb negativos

Amostra	Resultado de exames de imagem
460	Vdrl sangue 1/4 ftabs positivo hiv e hep negativos
464	Hiv hep e vdrl negativos
473	Culturas, fg, tb, vdrl cie negativas no início do quadro. Depois foi colonizado com acinetobacter e ai todas as culturas ( pele, nasal, sangue, urina e lcr) vieram com este agente.
482	Cmv e ebv susceptível, criptosporidium isospora e campilobacter negativo, hepatite a negativo, cultura de líquido microoccus sp, pcr e cpk normais
487	Cisticercose positivo no lcr. Mas foi considerado como agente etiológico o adenovirus positivo também
490	Fg, tb, cult negativas
491	Hep neg, hiv neg, rubéola imune, toxo susceptível, cmv susceptível, ebv imune, htlv negativo, covid neg, vsr neg, flu neg, hmc neg, orofaringe neg, imunoglobulinas normais
500	Hiv, hep, vdrl negativos
503	Tb, fg, cie, cripto, cisticercose, cult, toxoplasmose negativo
505	Vdrl negativo
509	Tb, cie, vfrl, fg, cult, cisticercose negativos
510	Fg, vdrl, tb, cie negativos, mas teve um lcr com ebv também positivo
518	Fg, vdrl, tb, cie negativos
519	Fg, cie, cult, tb, toxo, ebv e cmv sorol, cisticercose e vdrl negativos
522	Sorologias negativas bandas negativas, ind. 0,4 aqp4 e mog negativos
524	Cult, tb fungos negativo
527	Toxo neg, fg, cult, vd, cie, tb negativos, antígenos bacterianos negativos
529	Cie neg, tb neg, vdrl neg, cult neg, lyme neg, vzv imune, cmv imune, ebv imune toxo susceptível, bandas presentes índice 0.6 e depois 0,7.
530	Não tem
532	Extensa investigação no sangue: brucelose, dengue, Zika, chikv, ev, b19, vzv, cmv, hsv1, hsv2, toxo, hiv, hep, vdrl negativos. Ebv pcr positivo no sangue, sorologia igg positivo e IgM negativo
541	Cie neg, cult neg, fungos neg, vdrl neg, bk neg, lyme e bartonella negativo toxo susceptível
544	Cie, fg, tb, cult negativas
550	Tb neg; cult neg, pesquisa fungos negativa;
553	Fg, tb, cie, cult vdrl negativos
557	Pesquisa antígenos bacterianos no lcr negativa

Amostra	Resultado de exames de imagem
558	Rotina normal
561	Rotina normal
562	Rotina normal
563	Normal
564	Og positivo rotina normal
566	Rotina normal
567	Rotina normal
569	So fez exames no sangue: toxo imune, cmv imune, ebv imune, pcrs hsv1 neg, hsv2 neg, vzv neg, vdrl neg
570	Colhido lcr em agosto e em outubro. O de agosto não tem nada. O de outubro tem hsv1, hsv2, vzv, ebv, cmv, hhv6, b19, hadv, ev negativos. Sorologias negativas e teste de Ehrlich na urina positivo
576	Rotina normal
586	Cult, tb, fg, cripto, cie negativos. Ebv susceptível, cmv imune, toxo IgG negativo no lcr
590	Rotina normal
595	Rotina normal
597	Cultura, tb, fg, pcr para bactérias negativos. Látex negativo
598	Sorologia negativa, rotina lcr negativa
602	Sida, rotina negativa, pcr para herpes negativos
603	Hep b curada restante normal
612	Rotina normal
614	Cmv e ebv imune, toxo susceptível. Toxo no lcr negativa. Rotina negativa
616	Rotina normal
618	Rotina normal
621	Rotina normal
624	Rotina negativa, toxo neg cisticercose neg, ebv e cmv é imune. Toxo no sangue susceptível.
628	No sangue: cmv e ebv imune. Toxo susceptível, toxocara, chagas, hepatite, hiv e vdrl negativos. No líquido: cie, fg, tb, toxocara, criptococo, toxoplasmose cisticercose, ebv negativo.

Amostra	Resultado de exames de imagem
634	Rotina normal. Pesquisa de vsr, flua, flu b e sars co negativa em secr respiratórias
636	Ppd 5mm pós retirada imunossupressor
639	Rotina negativa
644	Rotina normal. Igg para varicela 625 e 1/4 não está descrito material, evolução afirma ser lcr. Não tem IgM.
645	Rotina normal
648	Rotina negativa
649	Toxo no lcr neg. Mog positivo, aquaporina neg, bog neg índice 0,6, restante negativo
664	Cultura normal flu a flu b vsr e covid negativos
666	Rotina normal
667	Rotina normal
670	Rotina normal, denv IgM neg, yfv IgM neg
680	Cultura e micologia negativas
682	Rotina normal exceto sífilis positiva já tratada, flu e covid positivo em secreções respiratórias
686	Rotina normal.
687	Não tem
697	Normal
702	Rotina normal
711	Normal
715	Rotina normal
718	Rotina normal, cmv e ebv imune, mog e aqp4 negativos, banda negativo
721	Rotina normal
729	Rotina normal
731	Normal
734	Rotina normal
735	Igg vzv sangue 332- iggvzv lcr 1:2/rotina negativa.
740	Rotina normal
755	Rotina normal
767	Ebv igm positivo
778	sorologias ebv, toxo e cmv imune
787	Rotina normal

<b>Amostra</b>	<b>Resultado de exames de imagem</b>
794	Hiv, tb sec resp positivo. Lcr com vdrl 1/8 e sangue 1/8
803	Rotina normal
817	Sorologias negativas e lyme negativo
818	Rotina normal
819	Rotina normal
823	Rotina normal
825	Rotina normal
830	Pcr positivo para cmv, bk e hadv de setembro a dezembro. No momento da encefalite, ebv positivo no sangue e no lcr. Restante normal
833	Hep crônica em tto. Todos os lcr com pesquisa microbiológica negativa
852	Esquistossomose, cisticercose e rotina normal
857	Rotina normal
864	Rotina normal
874	Rotina normal
877	Hep b positivo em tto, restante normal
884	Rotina normal
919	Todas as pcrs no sangue são negativas. Jcv e bk negativos. Rotina normal
936	Sida. Pcr jcv negativo duas vezes no lcr
953	Rotina normal
955	Sida. Cv indetectável porem cd4 menor que 100
972	Rotina normal
976	Vsr positivo em secreções respiratórias
986	Rotina normal
993	Ebv igg e IgM positivo no sangue, restante ok
995	Pcrs virais negativas no sangue. Cmv positivo em sangue e medula. Polioma bk positivo na urina e no lcr.
1004	Rotina normal
1005	Rotina normal
1006	Rotina normal
1015	Rotina normal
1018	Sida, hep b positivos.
1021	Sida
1030	Rotina normal

Amostra	Resultado de exames de imagem
1032	Rotina normal
1042	Rotina normal
1053	Rotina normal
1056	Cmv positivo em lavado brônquico, medula e sangue
1077	Rotina normal
1081	Vdrl negativo, sida
1086	Toxo ebv e hep negativos.
1087	Rotina normal
1095	Não tem
1096	No lcr testou toxo, denv, zikv, chikv, toxo sorol, cie, cripto, fg, tb, cult, jcv e bkV, hiv, vzv, entre outros, todos negativos. No sangue rotina e ns1 normais
1097	Investigação de sub ilícitas e sorologias negativas
1098	Não tem
1102	Apresenta 2 exames de covis nasal positivo de outro serviço.
1103	Não tem
1113	Não tem
1116	Não tem
1119	Investigação viral extensa, no sg e nolcr, negativas
1121	Normal
1123	Dengue positivo no sangue, pcr. Ns1 negativo. Zika e chikv no sangue negativos
1132	Descobriu sida na internação
1136	Covid 19 positivo sem secreção nasal
1139	Normal
1144	Ebv imune, cmv susceptível, covid flua e flub negativos
1150	Lyme negativo sangue e lcr
1151	Rotina normal
1157	Rotina normal
1163	Sorologia toxo, cmv negativas. Pcr cmv, b19 e hev negativas, cmv na urina negativo, audição normal
1169	Normal
1171	Não tem
1173	Normal