

# Encefalite Viral

Marzia Puccioni-Sohler, MD, PhD

## CONCEITO

A encefalite viral é um processo inflamatório que ocorre no parênquima encefálico. Tem início agudo, determinando febre, alteração do nível de consciência, convulsões e/ou sinais focais neurológicos associados à infecção viral. Representa a manifestação mais grave no sistema nervoso central (SNC). O exame do líquido cefalorraquiano (LCR) contribui na diferenciação com outras enfermidades infecciosas do SNC, além da possibilidade da demonstração do agente etiológico.

## EPIDEMIOLOGIA

Predomina nos idosos, crianças e pacientes imunossuprimidos. A incidência mundial de encefalite viral é desconhecida, depende da distribuição geográfica e apresenta, em geral, caráter sazonal. Existem cerca de 20.000 casos relatados por ano nos EUA, dos quais 5 a 20% evoluem para o óbito e 20% permanecem com sequelas. A vacinação antiviral de rotina contribuiu para o decréscimo da incidência de encefalite viral no mundo.

## ETIOLOGIA

Os principais agentes causadores de encefalite viral em indivíduos imunocompetentes são os vírus do grupo herpes, arbovírus e enterovírus. A etiologia permanece desconhecida em 30 a 60% dos casos.

Da família dos herpesvírus que infectam humanos, o vírus herpes simples (HSV) é o agente etiológico mais comum de encefalite tratável. O citomegalovírus (CMV) e o vírus varicela-zóster (VZV) são causa frequente de encefalite em pacientes imunossuprimidos, podendo também ocorrer em imunocompetentes.

Em relação às encefalites associadas aos arbovírus, o vírus do Oeste do Nilo é causa emergente de epidemias nos EUA, assim como o vírus da Dengue na América do Sul.

Este último representa o arbovírus mais frequente que causa doença em humanos no mundo. Com o advento das constantes epidemias de dengue no Estado do Rio de Janeiro e também no restante do Brasil, observou-se um novo perfil etiológico nas encefalites virais em pacientes imunocompetentes: a dengue como principal causa (47%), seguida pelo HSV-1 (17,6%), CMV e enterovírus (5,8%). Nesse estudo, com base nos exames imunológicos e de biologia molecular, a etiologia não foi determinada em apenas 23,5% dos casos (Tabela 84.1).

**Tabela 84.1.** Etiologia das Encefalites Virais

<b>1. Enterovirose</b>	
Vírus Coxsackie A e B	(raro)
Echovírus	(raro)
Poliovírus	(raro)
<b>2. Arbovirose</b>	
Vírus da Dengue	(comum)
Vírus Oeste do Nilo	(comum)
Vírus Encefalite St. Louis	(comum)
Vírus da Encefalite Califórnia	(comum)
Vírus da Encefalite Oriental	(comum)
Vírus da Encefalite Ocidental	(comum)
<b>3. Herpesvirose</b>	
Herpes simplex tipo 1	(comum)
Herpes simplex tipo 2	(raro)
Citomegalovírus	(comum)
Vírus Varicela Zoster	(infrequente)
Vírus Epstein Barr	(comum)
<b>4. Outras Vírozes</b>	
Vírus da Deficiência Humana	(comum)
Vírus da Raiva	(comum)
Vírus Coriomeningite Linfocítica	(infrequente)
Vírus Influenza	(comum)
Vírus da Caxumba	(infrequente)
Vírus do Sarampo	(raro)

## PATOGÊNESE

A entrada do vírus no organismo ocorre através das membranas mucosas do trato respiratório, gastrointestinal, genitourinário e também pele, conjuntiva ocular e sangue. Alguns permanecem confinados ao local de entrada, como papilomavírus e rinovírus. Outros, entretanto, se disseminam. A maioria apresenta potencial neuroinvasivo, destacando-se os vírus da raiva, caxumba e HIV na fase inicial da infecção. A disseminação viral para o SNC acontece por disseminação hematogênica (arboviroses) ou neural (herpesvírus). Em relação à via hematogênica, o vírus alcança o SNC atravessando as junções da barreira hematoencefálica, via plexo coroide, ou por diapedese. Entretanto, a doença surge a partir da propagação viral no SNC, com agressão, penetração e lesão da célula susceptível. O neurotropismo viral se manifesta pela infecção de neurônios (p. ex., Herpes simplex e raiva), neuroglia (herpes simplex, JC-vírus – vírus da leucoencefalopatia multifocal progressiva), micróglia (p. ex., herpes simples, HIV) e pia-aracnoide/epêndima (p. ex., caxumba, herpes simples). O vírus atinge o espaço subaracnoide através do plexo coroide, dispersando-se no líquido cefalorraquiano, e entrando em contacto com as células meníngeas e ependimárias. Os vírus Herpes simplex, da raiva e HIV apresentam elevada neurovirulência.

## PATOLOGIA

Aspectos característicos consistem na presença de áreas de inflamação multifocal ou difusa no encéfalo, associadas à degeneração neuronal e neuronofagia. Corpos de inclusão são descritos nas encefalites causadas por herpesvírus, raiva e sarampo.

## QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas das encefalites virais dependem do tipo de células infectadas e de sua susceptibilidade à infecção. Em geral, além do quadro febril agudo, surge alteração do nível de consciência, podendo evoluir de confusão mental para torpor e coma. Sinais comuns incluem paresia, hiper-reflexia profunda e sinal de Babinski. Cefaleia, sinais neurológicos focais e convulsões ocorrem com frequência. Distúrbios do comportamento, da personalidade, disfunção cognitiva, movimentos involuntários, ataxia, mioclonia são ocasionalmente relatados. A área hipotálamo-hipofisária pode ser envolvida, ocasionando hipotermia, diabetes insípido e síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os achados do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) são semelhantes nas várias formas de infecções virais no SNC. O padrão predominante é inflamatório. O exame pode ser normal em 3 a 5% dos casos de encefalite. As características principais do LCR consistem em:

- *Pressão* – Normal ou aumentada nas meningoencefalites. O herpes simples pode induzir um quadro de hipertensão intracraniana decorrente de cerebrite focal e edema nos lobos temporais.
- *Citologia* – A contagem de leucócitos está geralmente entre 10 e 500 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de mononucleares. Nos casos em que ocorrem sinais predominantes de irritação meníngea, a resposta celular pode ser mais elevada. Pleocitose leve (5 a 10 células/mm<sup>3</sup>) ou celularidade normal predomina nos pacientes com evidência de doença do parênquima sem sinais de envolvimento meníngeo, particularmente na fase inicial da doença.
- *Bioquímica* – A proteinorraquia encontra-se levemente aumentada (<300 mg/dL), enquanto a concentração de lactato e/ou glicose estão normais. A glicorraquia pode eventualmente estar diminuída nos casos de infecção pelos vírus da caxumba, CMV e HSV.
- *Métodos imunológicos* – Nos primeiros 7 a 10 dias após a infecção do SNC observa-se ausência de resposta imune intratecal. Em seguida surge síntese intratecal de anticorpos totais e específicos, com ou sem disfunção de barreira hematoliquórica. Cerca de 50% dos casos desenvolvem índice de IgG elevado e/ou banda oligoclonal indicando síntese intratecal de anticorpos. Esta pode persistir durante anos. A demonstração da síntese intratecal de anticorpo específico apresenta relevância diagnóstica nos casos de infecções virais do SNC, tais como sarampo, rubéola, HSV, VZV, CMV, HTLV-I e vírus JC.
- *Isolamento viral* – A técnica é realizada através da cultura de células, inoculação em animais e uso de ovos embrionados. Seu valor diagnóstico é limitado, considerando a demora no resultado (7 a 15 dias). Com as técnicas de isolamento viral e sorologia, a etiologia específica tem sido verificada em apenas cerca de 50% dos pacientes com encefalite aguda.
- *Deteção direta de antígenos ou partículas virais* – A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) apresenta resultado rápido, sensível e específico para o diagnóstico precoce das infecções virais do SNC, sendo o método de escolha nas encefalites por HSV, VZV e enterovírus (EV), dentre outros. O PCR tem limitado o uso da biópsia cerebral e a identificação viral através de cultura. A dificuldade na determinação da acurácia do PCR no LCR está relacionada à falta de um padrão-ouro comparativo. A quantificação viral representa método promissor para acompanhamento terapêutico e prognóstico das infecções virais do SNC.

## OUTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

As alterações no eletroencefalograma (EEG) são focais ou difusas dependendo da localização das lesões. A ressonância magnética (RM) apresenta melhor sensibilidade e representa método de imagem de escolha para o diagnóstico das encefalites. Entretanto, quando este método não está disponível, a tomografia computadorizada (TC) de crânio auxilia no diagnóstico. A TC e/ou RM do encéfalo podem revelar edema difuso, captação de contraste cortical e subcortical e lesão focal.

## TRATAMENTO

Medidas de suporte para controle da pressão arterial e da temperatura, desobstrução de vias aéreas, monitoração cardíaca, controle da pressão intracraniana e de sintomas que ocasionalmente possam colocar o paciente em risco de vida, tais como crises convulsivas, devem ser instituídas.

O tratamento com aciclovir necessita ser iniciado o mais breve possível nos casos suspeitos de encefalite por HSV-1, HSV-2 e VZV, considerando a elevada morbidade e mortalidade que ocorrem nestas situações. A dose recomendada consiste em 10mg/kg de 8/8 horas, por via intravenosa (IV) durante 14 a 21 dias. Ganciclovir e foscarnet IV são drogas de escolha no tratamento da encefalite por CMV.

A biópsia cerebral pode ainda ser recomendada nos casos de piora clínica em que o agente etiológico não tenha sido definido.

## HERPES SIMPLES VÍRUS

O herpes simples tipo 1 (HSV-1) é responsável por 90% dos casos de encefalite herpética em adultos e crianças com idade superior a 2 anos. Os casos restantes decorrem da infecção pelo HSV-2, encontrado principalmente em imunodeprimidos e em neonatos. Não há predominância sazonal, por área geográfica ou sexo. Ocorre em indivíduos imunocompetentes, sendo a maioria dos casos resultado de reativação de infecção endógena adquirida no passado. O vírus atinge o SNC por via neural, ainda não esclarecido se por via trigeminal ou olfatória. O neurotropismo viral envolve os neurônios da glia, ocasionando necrose hemorrágica principalmente nos lobos temporais. A encefalite por HSV deve ser diagnosticada e o tratamento iniciado precocemente devido a elevada morbidade e mortalidade da infecção.

### Quadro clínico

A encefalite por HSV caracteriza-se por febre, convulsões, distúrbio da consciência e de comportamento. Predominam sinais focais, por vezes acompanhados de sinais meníngeos. O quadro é em geral, grave, com taxa de mortalidade atingindo 70%. Entretanto, cerca de 20% dos casos apresentam manifestações leves e atípicas tais como encefalite multifocal sem envolvimento de lobo temporal, apresentação subaguda, sintomas psiquiátricos, encefalite de tronco cerebral e mielite.

### Diagnóstico laboratorial

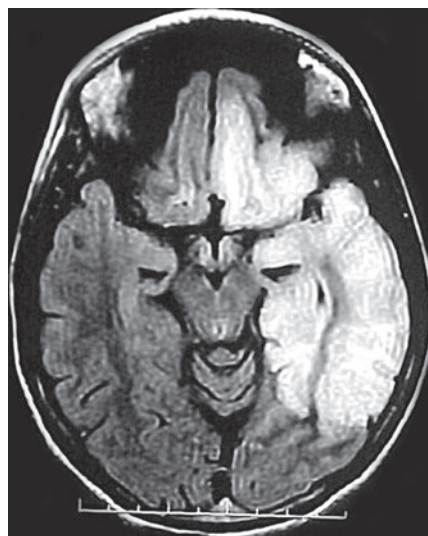
O diagnóstico definitivo baseia-se na demonstração de antígenos virais no tecido cerebral, isolamento viral ou amplificação do DNA do HSV no LCR, por técnica de PCR.

Cerca de 50% da população em torno dos 15 anos e 50 a 90% dos adultos apresentam anticorpo anti-HSV no sangue. Os títulos se elevam durante as recorrências de lesões cutâneas. Em geral, a sorologia apresenta valor limitado para o diagnóstico de encefalite por HSV, considerando a presença de anticorpos previamente adquiridos. Entretanto, quando a encefalite ocorre em associação à infecção primária, a detecção de anticorpo IgM no sangue periférico é um indicador de valor de infecção.

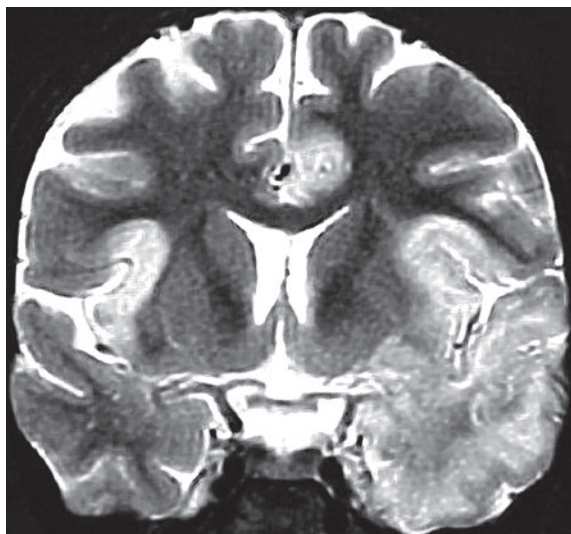
As alterações do LCR são semelhantes aos achados observados nas outras infecções virais, porém pode ser normal em 5% dos casos. A síntese intratecal de anticorpos anti-HSV é demonstrada pelos métodos de enzimaímmunoensaio e *immunoblotting*. Este representa um teste diagnóstico retrospectivo útil, considerando que a síntese local de anticorpos ocorre após 7-14 dias do início dos sintomas e persiste até três anos após o surgimento da encefalite aguda. A cultura de vírus para HSV no LCR e a biópsia cerebral com isolamento viral usada previamente como padrão-ouro para diagnóstico, não são mais consideradas como procedimentos de rotina. Isolamento viral apresenta baixa sensibilidade, sendo positivo em menos de 5% dos casos de adultos. O diagnóstico precoce da infecção pelo HSV e o reconhecimento de apresentações clínicas variadas tem sido possível através das técnicas de PCR realizadas no LCR. Trata-se de método altamente sensível (98%) e específico (100%); já nas primeiras 48 horas após início dos sintomas, ou mesmo na primeira semana após uso do aciclovir. A detecção viral ocorre em cerca de 24h após início da doença, quando em muitas situações a RM não evidencia lesão temporal. O uso do PCR representa o padrão-ouro para o diagnóstico de encefalite por HSV. A quantificação do DNA viral tem sido associado ao prognóstico da infecção, ou seja, níveis inferiores a 100 cópias de DNA HSV/ $\mu$ l de LCR representa sobrevida de 100%. A melhor estratégia para o diagnóstico e monitoração do tratamento da encefalite herpética consiste no uso combinado do PCR no LCR e avaliação da síntese intratecal de anticorpo anti-HSV.

### Outros Métodos de Diagnóstico

A TC é em geral normal na fase inicial da encefalite herpética. A RM revela edema, caracterizado pela presença de sinal hipersinal nos lobos frontais e temporais em T2 e FLAIR (Figuras. 84.1 e 84.2), captação de contraste sugestivo da quebra da barreira hematoencefálica, efeito de massa e hemorragia.



**FIGURA 84.1.** RM encefálica em sequência FLAIR, corte axial, mostrando hipersinal em lobos temporal e frontal esquerdos em paciente com encefalite herpética.



**FIGURA 84.2.** RM encefálica em sequência T2, corte coronal, mostrando hipersinal em lobos temporais, mais evidente à esquerda, em paciente com encefalite herpética.

## VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

### Quadro Clínico

É o agente etiológico da varicela, e, após infecção primária, permanece latente nos nervos cranianos e gânglios das raízes dorsais, sendo reativado nos estados de imunossupressão (AIDS, transplante, câncer, uso de imunossupressores) e nos idosos, causando zoster. Na varicela ocorre um exantema generalizado, enquanto no herpes zoster, o exantema é restrito a um ou mais dermatômos sensitivos. As manifestações neurológicas da infecção pelo VZV incluem quadros de neuralgia pós-herpética, paralisia de nervos cranianos, mielite, encefalite, ventriculite e meningite. A encefalite pelo VZV representa a forma mais frequente de envolvimento do SNC, acometendo pequenos ou grandes vasos cerebrais. O exantema cutâneo prévio ou concomitante, quando presente, é um indicio para o diagnóstico.

### Diagnóstico Laboratorial

A sorologia pode representar a única abordagem possível para o diagnóstico de doença neurológica, embora não seja o método de escolha. Na VZV primária ocorre soroconversão de IgG ou surgimento de anticorpo anti-IgM para VZV no sangue. Em geral os níveis de anticorpos não apresentam ascensão posterior.

O exame do LCR mostra pleocitose linfocítica com variação de 0 a 2000 células/mm<sup>3</sup>, em geral inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>. A síntese intratecal de anticorpos para VZV ocorre após cinco dias do início dos sintomas neurológicos. As culturas virais apresentam baixa sensibilidade, uma vez que o VZV é raramente isolado e apenas nas fases iniciais da doença neurológica. A demonstração do DNA viral por técnica de PCR no LCR permite o diagnóstico de encefalite por VZV, mesmo

na ausência do *rash* cutâneo. A técnica apresenta elevada especificidade (100%), porém sua sensibilidade ainda possui limitações (29 a 100%). A verificação do genoma viral no LCR contribui para a instituição precoce do tratamento com aciclovir. Como para o diagnóstico de encefalite p/ HSV, a identificação do DNA viral por PCR no LCR e avaliação da produção intratecal de anticorpos contra o VZV, combinados, representam a melhor estratégia.

## CITOMEGALOVÍRUS

A infecção pelo CMV na população adulta ocorre com elevada prevalência (> 60%). Raramente ocasiona doença em imunocompetentes. Após infecção primária permanece latente no organismo (provavelmente nas células sanguíneas). As manifestações mais frequentes incluem a retinite (85% dos casos) e doenças gastrointestinais (15% dos casos), como esofagite, colite e gastrite. O acometimento do sistema nervoso ocorre em menos de 1% dos casos: encefalite, mielite, neuropatia e síndrome de Guillain-Barré.

### Quadro clínico

A encefalite causada por CMV caracteriza-se pela instalação subaguda (durante semanas) de desorientação, confusão mental, sonolência, déficits focais e convulsões. Ocorre principalmente em pacientes com AIDS ou outras formas de imunossupressão.

### Diagnóstico Laboratorial

Anticorpo IgM específico para CMV ocorre em cerca de 93 a 100% dos adultos durante a infecção primária, e em cerca de 40% durante a reativação. Essa resposta pode estar ausente nos pacientes imunodeprimidos. A sorologia para CMV apresenta limitação diagnóstica devido à variação dos títulos de anticorpos.

O LCR revela alterações inespecíficas de meningite asséptica em muitos casos de meningoencefalite. A avaliação da síntese intratecal de anticorpo para CMV é um teste útil no diagnóstico da infecção do SNC por CMV. Na comparação entre o PCR e o índice de anticorpo específico para CMV, observa-se maior acurácia para o diagnóstico do PCR na fase aguda da infecção, enquanto a síntese intratecal de anticorpo para CMV está associada ao período de recuperação. Antigenemia representa o primeiro indicio de infecção ativa por CMV. A sensibilidade e especificidade da pesquisa de antígeno em granulócitos no LCR são elevadas, entre 91 e 100%. O CMV pode ser excretado na urina, sêmen ou secreções cervicais por meses após infecção adquirida, tornando o diagnóstico da doença pelo CMV bastante difícil. Entretanto, o isolamento do CMV no sangue é indicativo de doença ativa, o que pode ocorrer mesmo em pacientes assintomáticos. Após o período neonatal, o vírus é raramente isolado no LCR em imunocompetentes. Portanto, a cultura para CMV no LCR é um procedimento pouco sensível e lento (1 a 8 semanas). A

detecção do DNA viral por PCR possui elevada importância no diagnóstico da infecção por CMV. A sensibilidade deste exame no LCR atinge 80% e a especificidade, 90%. A presença de DNA CMV no LCR é indício de risco aumentado de morte em pacientes com AIDS. Este método é considerado de escolha para diagnóstico laboratorial de infecções pelo CMV no SNC em pacientes imunocomprometidos, principalmente em situações de ausência de isolamento viral pela cultura e detecção de antígenos. A possibilidade do diagnóstico precoce permite a pronta instituição da terapia com ganciclovir, medicamento de grande benefício clínico.

### Outros Métodos de Diagnóstico

A RM revela diminuição de sinal nas imagens pesadas em T1 e aumento de sinal em T2, características das lesões da substância branca, esparsas ou confluentes. Ocorre captação de contraste em superfície ependimária quando há envolvimento das regiões subependimárias.

### DENGUE

A dengue representa a mais frequente arbovirose humana. É causada por um flavivírus transmitido aos seres humanos pela picada do mosquito das espécies *Aedes aegypti* ou *albopictus*. Representa doença febril aguda, endêmica na América Latina, Ásia e África. Cerca de 2 a 3 bilhões de indivíduos vivem em áreas de risco. O Brasil possui cerca de 80% dos casos registrados nas Américas: 4.243.049 casos entre 1981 e 2006, sendo 338 fatais. Existem quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. No Brasil, coexistem os sorotipos 1-3. Os vírus DEN-2 e DEN-3 apresentam propriedades neurotrópicas.

As manifestações do sistema nervoso que ocorrem na dengue podem ser o resultado da invasão viral no SNC, reação autoimune secundária à infecção sistêmica, distúrbios metabólicos e hemorrágicos. As provas da invasão viral consistem na demonstração do vírus no LCR, antígenos virais no SNC e produção intratecal de anticorpos específicos em pacientes com enfermidades neurológicas associadas à dengue.

### Quadro Clínico

Após infecção, o indivíduo permanece assintomático ou desenvolve febre clássica da dengue, febre hemorrágica ou síndrome de choque, após o período de incubação de 3 a 15 dias. Febre alta, cefaleia, prostração, mialgia, náusea, vômito, dor abdominal e exantema maculopapular são características da dengue clássica.

Cerca de 1 a 5% dos casos de dengue evoluem com manifestações neurológicas: encefalopatia/encefalite, meningite, mielite, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), síndrome de Guillain-Barré (SGB)/Miller Fisher, neuromielite óptica (NOM), polineuropatia, mononeuropatia facial e ulnar e hemorragia cerebromeningea.

Dentre os distúrbios neurológicos associados à dengue, a encefalite é o mais frequente. Representa 47 a 51% dos casos de enfermidades neurológicas. Existem registros de encefalite

em pacientes com 3 meses a 74 anos de idade, tempo entre o surgimento dos sintomas de dengue e manifestações neurológicas com variação de 2 a 14 dias e quadro infeccioso prévio caracterizado por febre, *rash*, mialgia e artralgia. Os sintomas predominantes são sonolência, afasia, crise convulsiva, confusão mental, agitação psicomotora, perda de memória, ataxia, disartria, mioclonia e coma. Em geral o quadro é benigno, porém cerca de 20% evoluem com sequelas.

### Diagnóstico laboratorial

O surgimento de doença neurológica em paciente com sorologia IgM positiva para dengue ou presença de antígenos virais no sangue confirma diagnóstico da manifestação neurológica associada a dengue (WHO).

O diagnóstico da infecção aguda pelo vírus da dengue baseia-se na demonstração de anticorpos IgM em amostra única de soro ou elevação dos títulos de anticorpos IgG em amostras pareadas. Anticorpos IgM surgem a partir do quinto dia após início dos sintomas e permanecem durante 30 a 60 dias. Os métodos sorológicos incluem teste de *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), reação de fixação de complemento, teste de neutralização e teste rápido imunocromatográfico. A pesquisa de antígenos, o isolamento viral e a detecção do DNA viral devem ser realizados em amostras colhidas durante a primeira semana após a infecção. O isolamento viral é a técnica mais específica. O PCR e a pesquisa do antígeno NS1 (ELISA captura) para o vírus da dengue são métodos de elevada eficácia no sangue.

O exame do LCR pode ser normal nos casos de encefalite ou demonstrar reação inflamatória caracterizada por pleocitose, hiperproteinorraquia, disfunção da barreira hemato-LCR e síntese intratecal de IgG total. A demonstração de anticorpos IgM antidengue no LCR apresenta elevada especificidade para o diagnóstico das manifestações neurológicas associadas a dengue (97%), confirmando o diagnóstico na maioria dos casos. Entretanto, a ausência desses anticorpos no LCR não exclui o diagnóstico, devido à sensibilidade limitada (46%) do teste neste fluido. Cerca de 0 a 40% dos casos de encefalite associada à dengue possuem anticorpos IgM no LCR. Relatos demonstram a presença desses anticorpos a partir do décimo dia após o surgimento das manifestações neurológicas associadas à dengue. RNA viral tem sido encontrado no LCR de pacientes com encefalite/encefalopatia por técnica de PCR multiplex e/ou em tempo real, com demonstração de DEN-3 e DEN-2.

### Outros métodos de diagnóstico

A TC/RM tem sido normal ou revela edema cerebral. Estudo de autópsia demonstrou em um caso de encefalite, leucoencefalopatia desmielinizante perivenosa associada a dengue, sugestiva de processo imune pós-infeccioso.

### ENTEROVÍRUS

Epidemias por enterovírus são relatadas em diversos países como Brasil, Austrália, Malásia, Tailândia, Estados Unidos da

América (EUA), Bulgária e Hungria. Predominam no verão, em crianças. A propriedade neurotrópica dos enterovírus pode induzir quadros graves de encefalite, muitas vezes acompanhado de edema e hemorragia pulmonar fatal. Entretanto, a prevalência de encefalite por enterovírus não é comum. A transmissão ocorre pela via fecal-oral ou respiratória.

Os sorotipos são classificados de acordo com as diferenças na patogenicidade e na resposta do hospedeiro. O período de incubação da infecção varia de 4 a 6 dias. Os principais agentes causadores de encefalite incluem: Coxsackievírus A e B, Echovírus e Poliovírus.

### Quadro Clínico

Os enterovírus causam, em geral, quadros infecciosos benignos caracterizados por febre e diarreia. Por vezes evoluem para herpangina (vesículas orofaríngeas dolorosas), síndrome mão-pé-boca, pleurodinia, sepse neonatal, miocardite, paralisia flácida e meningite e encefalite. O quadro clínico da encefalite é semelhante ao de outras infecções virais do SNC, como a encefalite por HSV. Em algumas situações acompanha-se de faringite, conjutivite, tosse, vômitos, dor abdominal e diarreia. A investigação laboratorial é fundamental a fim de evitar tratamento e outras investigações desnecessárias.

### Diagnóstico laboratorial

Em geral, o exame do LCR apresenta pleocitose mononuclear, proteína elevada e glicose normal. Na fase inicial da infecção do SNC pode ocorrer predomínio de neutrófilos, simulando infecção bacteriana, induzindo ao uso desnecessário de antibióticos. O isolamento acontece em uma semana após a cultura. O crescimento ocorre em cerca de 35 a 70% dos sorotipos. O uso do PCR apresenta grande valor no diagnóstico das infecções por enterovirus no SNC: rápido resultado (seis horas), maior acurácia (sensibilidade de 70% e a especificidade de 100%) e necessita pouca quantidade de material para análise.

### REFERÊNCIAS

- Chimelli L, Hahn MD, Netto MB, Ramos RG, Dias M, Gray F. Dengue: neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 157-162.
- Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig* 1992; 70: 28-37.
- Fishmann RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.
- Johnson RT. *Viral infections of the nervous system*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol*. 2005 Mar; 252(3): 268-72.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66: 75-80.
- Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Scienc* 2006; 244: 117-122.
- Pancharoen C and Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001; 32(2): 341-345.
- Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestation in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32(2): 341-345.
- Puccioni-Sohler M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, Castro MJ, Faria LC, Peralta JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology* 2009; 73(17): 1413-7.
- Puccioni-Sohler M. *Diagnóstico de neuroinfecção*. Rio de Janeiro: Rubio; 2008.
- Redington JJ, Tyler KL. *Viral infections of the nervous system*, 2002. *Arch Neurol* 2002; 59: 712-717.
- Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Ped Infect Dis* 2003; 14(2): 72-82.
- Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Ped Infect Dis* 2002; 13(1): 40-47.
- Sindic CJM, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(4): 333-340.
- Soares CN, Gonçalves RR, Faria LC, Puccioni-Sohler M, Peralta JM, De Freitas MRG. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Science* 2006; 249: 19-24.
- Soares, Cristiane N. *Meningites e encefalites virais no Rio de Janeiro [tese de doutorado]*. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2010. 104f.
- Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 370-378.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PGE. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331-343.
- Thisyakorn U, Thisyakorn C, Limpitkul W and Nisalak A. Dengue infection with central nervous system manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999; 30(3): 504-506.
- World Health Organization. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. 2. ed. Geneva, 1997.