



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO, RS
CURSO DE MEDICINA**

HANIEL WILLEN ARAÚJO SOUZA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS
POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

PASSO FUNDO, RS

2021

HANIEL WILLEN ARAÚJO SOUZA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS
POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

Coorientador: Me. Paulo Moacir Mesquita Filho

PASSO FUNDO, RS

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

HANIEL WILLEN ARAÚJO SOUZA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS
POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

30/11/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani – UFFS
Orientador

Prof. Dra. Shana Ginar da Silva

Dr. Alan Christmann Fröhlich

Dedico este trabalho à minha amada mãe,
Mônica, por todo amor, carinho e sacrifício
que possibilitaram minha jornada até aqui.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me concedido a vida, as oportunidades e a força para persistir mesmo diante das adversidades.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani, por todo incentivo, ajuda, disponibilidade e ensinamentos. Tenho no senhor um grande exemplo de pessoa, professor e pesquisador e sou muito grato por toda a paciência e maestria com que nos conduziu nessa jornada.

À minha mãe, Mônica Aparecida Araújo Andrade, pelo amor, sacrifício e dedicação sempre presentes e que me permitiram chegar até aqui. Sem tudo o que me deste, seria impossível alcançar os meus sonhos. Muito obrigado por me ensinar a ter coragem e a ser gentil comigo mesmo e com os outros.

À minha companheira, Gabrielle Ribeiro Inda, pelo amor, auxílio, gentileza e força que me deste desde o início da nossa jornada. Sou muito grato pelo apoio nos períodos de adversidades, por me ajudar em incontáveis momentos de forma direta e indireta com essa pesquisa e por poder partilhar a vida boa com você.

À minha irmã, Karen Liz Araújo Seibel, e ao meu cunhado e irmão, Dionei Ricardo Araújo Seibel, por todo amor, cuidado, carinho e conselhos durante esses períodos de transições e mudanças. Vocês foram e são essenciais na minha trajetória e agradeço do fundo do coração.

À minha família, por todo sacrifício e amor que possibilitaram minha trajetória em busca do aperfeiçoamento pessoal e profissional.

Ao meu coorientador, pelas oportunidades, pelo auxílio e pelos ensinamentos ao longo desse projeto.

Aos meus amigos, pela alegria da convivência e pelo amparo nas adversidades.

Aos meus professores e mestres que foram essenciais para minha formação pessoal e profissional. Em especial, sou muito grato à minha querida professora Carla Cristina Nepomuceno, que acreditou no meu potencial e possibilitou o início da minha caminhada científica.

À Escola Educação Criativa, que estruturou o alicerce da minha busca pelo conhecimento. Ao professor Luiz Otávio Marques Jr. pelas oportunidades de aprendizagem e ao professor Francisvaldo Feitosa Silva, por ensinar o amor pela poesia e literatura. Que a serenidade e a paz estejam convosco.

Ao Hospital de Clínicas de Passo Fundo, pela viabilização da pesquisa e pela solicitude em responder as dúvidas e pedidos.

À todas as pessoas que acreditaram em mim.

“Quanto mais amor temos, tanto mais fácil fazemos a nossa passagem pelo mundo.”

(Immanuel Kant, 1724 – 1804)

RESUMO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) realizado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo, RS. O volume foi estruturado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e está em conformidade com o Regulamento do TC. Este trabalho é intitulado **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL** e foi desenvolvido pelo acadêmico Haniel Willen Araújo Souza, sob a orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani e coorientação do Me. Paulo Moacir Mesquita Filho. Esse volume é composto por três partes, sendo a primeira o projeto de pesquisa, desenvolvido no componente curricular (CCR) de Trabalho de Curso I (TCI), no quinto semestre letivo do curso. A segunda parte inclui um relatório descritivo das atividades de coleta de dados realizadas mediante a avaliação de prontuários de pacientes do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, no CCR Trabalho de Curso II, durante o sexto semestre letivo do curso. A terceira parte inclui um artigo científico com a compilação dos resultados obtidos, atividade realizada no CCR Trabalho de Curso III, no sétimo semestre do curso, sendo concluído ao término do segundo semestre letivo de 2021.

Palavras-chave: Epidemiologia, Incidência, Infecções Virais do Sistema Nervoso Central, Encefalite viral, Meningite Viral.

ABSTRACT

This is a Bachelor's Dissertation (BD) compiled as a partial requirement to obtain a Bachelor of Medicine degree from the Federal University of Southern Frontier (UFFS), Passo Fundo *campus*, RS. The volume was structured according to the UFFS Manual of Academic Papers and complies with the TC's Regulations. This work is entitled EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HOSPITALIZED PATIENTS AFFECTED BY ACUTE VIRAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM and was developed by the academic Haniel Willen Araújo Souza, under the guidance of Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani and coorientation of Me. Paulo Moacir Mesquita Filho. This volume consists of three parts, the first being the research project, developed in the curricular component (CCR) of Coursework I (TCI), in the fifth semester of the course. The second part includes a descriptive report of the data collection activities carried out through the evaluation of medical records of patients from the Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, in the CCR Coursework II, during the sixth semester of the course. The third part includes a scientific article with a compilation of the results obtained, an activity carried out in the CCR Coursework III, during the seventh semester of the course, to be concluded at the end of the second semester of 2021.

Keywords: Epidemiology, Incidence, Central Nervous System Viral Diseases, Viral Encephalitis, Viral Meningitis.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADEM	Encefalomielite Aguda Disseminada
CID	Código Internacional de Doenças
CMV	Citomegalovírus
EBV	Vírus Epstein-Barr
HHV-6	Vírus herpes humano tipo 6
HSV	Vírus herpes simplex
HSV-1	Vírus herpes simplex tipo 1
HSV-2	Vírus herpes simplex tipo 2
IVASNC	Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central
IGSNC	Infecções Gerais do Sistema Nervoso Central
LCMV	Vírus da Coriomeningite Linfocítica
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PFA	Paralisia Flácida Aguda
PIC	Pressão Intracraniana
SNC	Sistema Nervoso Central
VAPP	Poliomielite Paralítica Associada à Vacina
VOP	Vacina Oral contra a Poliomielite
VZV	Vírus varicela-zóster

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1 PROJETO DE PESQUISA	16
2.1.1 Resumo	16
2.1.2 Tema	16
2.1.3 Problemas	17
2.1.4 Hipóteses	17
2.1.5 Objetivos	17
2.1.5.1 Objetivos Gerais	17
2.1.5.2 Objetivos Específicos	17
2.1.6 Justificativa	18
2.1.7 Referencial Teórico	18
2.1.7.1 Encefalites virais.....	19
2.1.7.2 Meningites virais.....	25
2.1.7.3 Mielites virais	28
2.1.8 Metodologia	32
2.1.8.1 Tipo de estudo	32
2.1.8.2 Local e período de realização	33

2.1.8.3 População e amostragem	33
2.1.8.4 Variáveis e coleta de dados	33
2.1.8.5 Logística	34
2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise de dados	34
2.1.8.7 Aspectos éticos	35
2.1.9 Recursos	37
2.1.10 Cronograma	37
2.1.11 Referências	38
2.1.12 Apêndices	44
2.1.12.1 Apêndice A - CIDs relacionados às infecções virais do SNC na pesquisa	44
2.1.12.2 Apêndice B – Formulário de Transcrição de Dados Secundários	45
2.1.12.3 Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Solicitação de Dispensa	48
2.1.12.4 Apêndice D – Termo de Autorização e Compromisso para Uso de Dados em Arquivo	51
2.1.12.5 Apêndice E – Lista expandida de CIDs relacionados às infecções virais do SNC na pesquisa	52
2.1.12.6 Apêndice F – Formulário de Transcrição de Dados Secundários Atualizado	54

3 RELATÓRIO DE PESQUISA	57
4 ARTIGO CIENTÍFICO	60
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
6 ANEXOS	82
6.1 ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	82
6.2 ANEXO B – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA	87

1. INTRODUÇÃO

As infecções virais do Sistema Nervoso Central (SNC) resultam de um conjunto de fatores que envolvem o tropismo viral pelas células nervosas (neurotropismo), a resposta imunológica dos pacientes e uma suscetibilidade genética de cada indivíduo, as quais podem levar a doenças com um amplo espectro de síndromes clínicas (SMUTS & LAMB, 2017). Em geral, as infecções virais do SNC são classificadas quanto ao local da entrada dos patógenos e o determinado sítio anatômico da inflamação. Assim, denomina-se meningite quando há inflamação das meninges, encefalite quando há inflamação do cérebro e mielite quando há inflamação da medula espinal. Caso exista uma combinação de locais acometidos pela infecção, se utilizam os termos meningoencefalite, quando acomete simultaneamente as meninges e o encéfalo, e encefalomielite, quando apenas o encéfalo e a medula espinal são envolvidos (DAHM et al., 2016).

A Encefalite é definida atualmente como a inflamação do parênquima cerebral associado à disfunção neurológica (TUNKEL et al., 2008). O quadro clínico é caracterizado por um estado mental alterado, convulsões, sinais neurológicos focais e outras manifestações associadas, como febre, náuseas, vômitos e cefaleia (VENKATESAN et al., 2013). Embora até 60% dos casos de encefalite não apresentem etiologia bem definida, os agentes infecciosos virais são a principal causa dentre as diferentes etiologias identificadas (SEJVAR, 2014). Na maior parte dos casos, as encefalites virais são responsáveis por altos índices de morbidade, podendo levar a sequelas neurológicas graves e por vezes a óbito, dependendo o vírus envolvido (COSTA & SATO, 2020).

Dentre as amplas etiologias virais das encefalites, os vírus mais comumente isolados são os Vírus herpes simplex (HSV) tipo 1 e 2, os enterovírus não pólio, os *Parecovírus humanos* (HPeV), os vírus influenza, alguns *Herpesviridae* (Vírus varicela-zóster, Epstein-Barr, citomegalovírus, herpesvírus humano 6) e os arbovírus (vírus do Nilo Ocidental, vírus La Crosse, vírus Dengue, Zika vírus e outros arbovírus) (VENKATESAN et al., 2013). Outras causas virais menos comuns podem incluir o vírus da raiva, o vírus da Caxumba, o vírus da Rubéola, o “novo coronavírus” (SARS-CoV-2), o *Vírus Nipah*, e o vírus da encefalite japonesa, em geral associados a diferentes localizações geográficas (TUNKEL et al., 2008; TAKESHI MORIGUCHI et al., 2020). No Brasil, é importante destacar o vírus reemergente do sarampo como outra importante etiologia (COSTA & SATO, 2020).

A prevalência mundial das encefalites virais em estudos de base hospitalar entre todas as idades têm estado em 1 e 6 casos/100.000 pessoas por ano, sendo que a maioria dos

estudos sugere que a incidência seja maior em crianças e adolescentes, variando de 1 a 16 casos por 100.000 por ano em crianças (SEJVAR, 2014). Nos países emergentes, como o Brasil, a epidemiologia das encefalites virais é bem menos descrita (SEJVAR, 2014). Diferente das meningites, as encefalites virais não são doenças de notificação compulsória em diversos municípios, embora possam estar associadas a outras doenças de notificação compulsória como a Raiva, o Zika, a Gripe por Influenza e a Dengue, o que dificulta conhecer sua real prevalência (BRASIL, 2020). Por ser uma doença muitas vezes relacionada a alta transmissibilidade dependendo do vírus, existem casos de surtos e epidemias relatados, como a epidemia de encefalite por arbovírus na região do Vale do Ribeira, em São Paulo, no período de 1975 a 1978 (IVERSSON, 1979).

A Meningite é a inflamação das meninges, manifestada por pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo apresentar diversas etiologias infecciosas, como a viral, bacteriana e a fúngica (ROTBART, 2000). Meningite asséptica é uma síndrome clínica de início agudo caracterizada por inflamação meníngea quando a cultura bacteriana de rotina é negativa em um paciente que não recebeu antibióticos antes da punção lombar (TAPIAINEN et al., 2007). Pelo fato de a causa mais comum de meningite asséptica serem os vírus, na prática muitas vezes o termo meningite viral e meningite asséptica são usados como sinônimos (TAPIAINEN et al., 2007). O curso da doença é relativamente benigno e o quadro clínico das meningites assépticas virais se apresenta com o início abrupto de febre, sinais meníngeos e cefaleia, incluindo rigidez de nuca, náuseas, vômitos, foto ou fonofobia (TAPIAINEN et al., 2007).

Em todo mundo, a causa mais importante de meningite viral são os enterovírus não pólio, que são responsáveis por até 90% de todos os casos de meningite asséptica em que é detectado o agente etiológico (SEJVAR, 2014). Os parecovírus, arbovírus, o vírus HIV, alguns *Herpesviridae* e outros enterovírus também podem causar meningite asséptica. Os vírus da Influenza, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), o vírus da Caxumba, da Rubéola, da Raiva e SARS-CoV-2 são etiologias menos comuns da doença (SEJVAR, 2014; HVIID, RUBIN, MÜHLEMANN, 2008; TAKESHI MORIGUCHI et al., 2020). A meningite pode ocasionar surtos importantes, sendo uma doença de notificação compulsória no Brasil (BRASIL, 2020).

No Brasil, entre o ano de 2003 a 2018, a média anual de casos de meningite viral foi de 9.722 casos/ano, com uma incidência variando entre 8,2 e 3,5 casos/100mil habitante e uma taxa de letalidade de 0,8% (RIBEIRO et al., 2019). Do ano de 2014 até 2018, a Região Sul ficou na segunda posição com o maior número de casos, tendo a maior incidência do país

no ano de 2017 (RIBEIRO et al., 2019). A meningite viral apresenta uma alta incidência em crianças com menos de 1 ano de idade, com tendência a diminuição da incidência à medida que a faixa etária aumenta (SEJVAR, 2014).

A Mielite é a inflamação da medula espinhal, manifestada por fraqueza, disfunção da bexiga, paralisia flácida e redução ou ausência de reflexos, podendo ter etiologias infecciosas e não infecciosas (SOLOMON & WILLISON, 2003). A Mielite viral aguda é caracterizada por duas diferentes síndromes: a mielite anterior, que produz uma doença aguda do neurônio motor inferior, e a mielite transversa de etiologia viral, menos frequente e tendo como principais causas alguns vírus como o citomegalovírus, vírus varicela-zóster, vírus herpes simplex (SEJVAR, 2014; SOLOMON & WILLISON, 2003).

A mielite anterior tem como agente etiológico mais comum os Enterovírus, principalmente o poliovírus, o coxsackie vírus e enterovírus 71 (SEJVAR, 2014; SOLOMON & WILLISON, 2003). Os Flavírus, como o vírus da encefalite japonesa e o vírus do Nilo Ocidental também podem causar essa condição. Uma vez que a mielite anterior é a causa mais comum de paralisia flácida aguda no mundo e tem o poliovírus como um dos principais agentes etiológicos, o termo “poliomielite” se tornou sinônimo da síndrome (SEJVAR, 2014; SOLOMON & WILLISON, 2003). A poliomielite é uma doença de alta morbidade que atualmente é prevenível com a vacinação, sendo que ainda se observam alguns casos, apesar dos esforços para erradicação da doença (SEJVAR, 2014).

Em virtude dos altos graus de morbimortalidade das infecções virais do SNC tornarem essas doenças um desafio à saúde pública, considera-se muito importante conhecer a incidência e o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por essas condições clínicas, com o intuito de propiciar melhores condições sobre a realidade de determinada região para possibilitar a formulação de políticas públicas de saúde mais eficazes. O presente trabalho ainda possibilita averiguar a existência de casos confirmados de doenças virais do SNC preveníveis com a vacinação, como a Poliomielite, para alertar a possível existência de falhas nas políticas públicas atuais de saúde. É importante destacar que no presente trabalho não se consideram as condições infecciosas virais subagudas, crônicas e pós-infecciosas do Sistema Nervoso Central.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Resumo

As infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central (SNC) são importantes causas de internação hospitalar. Em geral, podem se subdividir em encefalites, meningites e mielites, quando acometem segmentos do SNC isoladamente, e meningoencefalites e encefalomielites, quando segmentos são associados. Embora sejam autolimitadas na sua maioria, as doenças infecciosas virais agudas do SNC se constituem um importante problema de saúde pública, em virtude de sua gravidade, morbimortalidade e capacidade de produzir importantes surtos. O objetivo desse projeto é verificar a incidência das infecções virais agudas do SNC nos pacientes internados do Hospital de Clínicas de Passo Fundo nos últimos 5 anos e descrever seu perfil epidemiológico. Será realizado um estudo quantitativo, observacional, transversal e descritivo, com coleta de dados secundários em prontuário no período de abril a dezembro de 2021. A amostra será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os pacientes que foram hospitalizados entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020 com os CIDs que compreendem as infecções virais agudas do SNC, sendo a amostra estimada em 200 pacientes. Os dados coletados serão codificados, com a posterior dupla digitação e elaboração de um banco de dados. A análise descritiva será realizada com cálculo das medidas de tendência central, das medidas de dispersão e da distribuição das frequências absolutas e relativas, com a elaboração de tabelas e gráficos.

Palavras-chave: Epidemiologia, Prevalência, Infecções Virais do Sistema Nervoso Central, Encefalite viral, Meningite Viral.

2.1.2 Tema

Perfil epidemiológico de pacientes hospitalizados acometidos por infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central.

2.1.3 Problemas

- Qual a incidência das infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central nos pacientes hospitalizados?
- Dentre as infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central, qual apresenta a maior frequência?
- Qual o perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados com as infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central?
- Quais as doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central são mais prevalentes em cada faixa etária?
- Existem casos confirmados de doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central que são preveníveis com a vacinação na população analisada?

2.1.4 Hipóteses

- Há uma incidência de aproximadamente 4,49 casos por 100.000 habitantes de infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central nos pacientes hospitalizados.
- As encefalites virais apresentam a maior frequência dentre as infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central.
- As infecções virais do Sistema Nervoso Central acometem mais crianças do sexo masculino e de cor branca.
- As crianças e adolescentes são mais acometidas por meningites virais e mielites virais e os adultos são mais acometidos por encefalites virais.
- Há mais de 5 casos confirmados de doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central que são preveníveis com a vacinação nos pacientes hospitalizados.

2.1.5 Objetivos

2.1.5.1 Objetivos Gerais

Identificar a incidência das infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central nos pacientes hospitalizados.

2.1.5.2 Objetivos Específicos

- Verificar quais as infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central apresentam a maior frequência.

- Estabelecer o perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados acometidos por infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central.
- Descrever quais doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central são mais prevalentes em cada faixa etária.
- Averiguar a existência de casos confirmados de doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central que são preveníveis com a vacinação nos pacientes hospitalizados.

2.1.6 Justificativa

As infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central (SNC), embora autolimitadas na sua maioria, se constituem um importante problema de saúde pública no Brasil, em virtude de apresentarem elevada morbimortalidade, potencial de transmissão e uma expressiva capacidade de ocasionar surtos. Embora a relevância do tema no contexto de políticas públicas de saúde, a temática ainda carece de estudos epidemiológicos no município de Passo Fundo. Desse modo, os resultados desta pesquisa poderão fornecer um novo panorama em saúde para essas infecções virais, principalmente para as encefalites virais, que não se enquadram nas doenças de notificação compulsória pela Vigilância Epidemiológica do município de Passo Fundo e de diversas cidades do Brasil (BRASIL, 2020).

Na atualidade, há uma reemergência de doenças virais do SNC que estavam controladas pelas políticas públicas de vacinação, como o sarampo e a poliomielite (COSTA & SATO, 2020). O presente trabalho possibilita verificar a existência de casos confirmados de doenças virais do SNC preveníveis com a vacinação, que poderão sinalizar uma possível necessidade de reavaliação de determinadas políticas públicas de saúde locais, bem como alertar para a possível ocorrência de surtos dessas doenças futuramente.

2.1.7 Referencial Teórico

As infecções de etiologia viral são importantes causas de doenças na espécie humana. Em geral, a maior parte dessas infecções acometem tecidos periféricos do corpo, de modo que apenas uma pequena parcela dos vírus apresenta uma predileção relativa ou absoluta pelo Sistema Nervoso Central (SNC), podendo ocasionar infecções agudas, subagudas ou crônicas (KUMAR et al., 2013). As infecções virais do SNC resultam justamente de um conjunto de fatores que envolvem o tropismo viral pelas células nervosas, a resposta imunológica dos pacientes e uma suscetibilidade genética de cada indivíduo, as quais podem levar a doenças com um amplo espectro de síndromes clínicas (SMUTS & LAMB, 2017). Para alcançar o SNC, os agentes virais utilizam mais comumente a via hematogênica, podendo também

utilizar via de implantação direta, como em traumas ou infecções cirúrgicas, a via de disseminação local, entre dois tecidos próximos, e a ascendência pelos nervos periféricos, principalmente pelas fibras axônicas (KUMAR et al., 2013; MCGAVERN & KANG, 2011).

O dano ao tecido nervoso pelo vírus pode ocorrer tanto por lesão celular direta dos neurônios ou das células da glia quanto por intermédio de mecanismos imunes individuais após infecções virais sistêmicas (KUMAR et al., 2013). Dessa maneira, as infecções virais do SNC são classificadas quanto ao local da entrada dos patógenos e o determinado sítio anatômico da inflamação. Assim, denomina-se meningite quando há inflamação das meninges, encefalite quando há inflamação do cérebro e mielite quando há inflamação da medula espinal. Caso exista uma combinação de locais acometidos pela infecção, se utilizam os termos meningoencefalite, quando acomete simultaneamente as meninges e o encéfalo, e encefalomielite, quando apenas o encéfalo e a medula espinal são envolvidos (DAHM et al., 2016).

A infecção viral pode ser classificada em caráter agudo, subagudo, crônico e pós infeccioso. A fase aguda da infecção é aquele período após a infecção em que as manifestações clínicas são mais marcantes, compreendendo um período de aproximadamente duas semanas após o início dos sintomas. A fase crônica, por sua vez, caracteriza-se pela diminuição dos sintomas clínicos associada a um relativo equilíbrio entre o agente infeccioso e o hospedeiro, de maneira que esse equilíbrio pode ser rompido em algum momento e levar a novas manifestações agudas (NEVES et al., 2016). A fase subaguda se apresenta entre a fase crônica e a aguda, presente em determinadas doenças. Já as manifestações clínicas pós infecciosas podem estar relacionadas a mediações de caráter autoimune após a finalização do quadro infeccioso (SONNEVILLE et al., 2009).

2.1.7.1 Encefalites virais

A Encefalite é definida atualmente como a inflamação do parênquima cerebral associado à disfunção neurológica (TUNKEL et al., 2008). Clinicamente, é caracterizada por um estado mental alterado, convulsões, sinais neurológicos focais, muitas vezes associados a febre, cefaleia, náuseas e vômitos. Na encefalite, a inflamação do cérebro pode ser decorrente de uma condição não infecciosa ou autoimune, como a encefalite anti-receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA), de uma condição pós-infecciosa, como a Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM), ou decorrente de uma infecção direta do parênquima cerebral, como as encefalites causadas por vírus (VENKATESAN et al., 2013).

Embora até 60% dos casos de encefalite não apresentem etiologia bem definida, os agentes infecciosos virais são a principal causa dentre as diferentes etiologias identificadas (SEJVAR, 2014). É importante destacar que, frequentemente na literatura, existe uma sobreposição clínica entre os termos encefalite e encefalopatia, embora se tratem de processos fisiopatológicos diferentes (VENKATESAN et al., 2013). A encefalopatia apresenta características clínicas semelhantes a encefalite, entretanto, cursa com anoxia tecidual associada ou não à inflamação do parênquima cerebral, resultante de distúrbios metabólicos causados por infecções sistêmicas, intoxicações ou por insuficiência hepática ou renal (KENNEDY, 2004; CHAUDHURI & KENNEDY, 2002).

As encefalites virais podem ser subdivididas em primária e pós-infecciosa (JOHNSON, 1987). A encefalite viral primária é caracterizada pela invasão direta do vírus no SNC, na qual pode-se identificar envolvimento neuronal por exame histológico ou as partículas virais pela microscopia eletrônica. Nesses casos, o vírus pode ser cultivado a partir do tecido encefálico infectado (JOHNSON, 1987). As encefalites virais pós-infecciosas são condições em que muitas vezes há o acometimento do encéfalo e da medula caracterizadas por inflamação perivascular e a desmielinização. Essa condição também é chamada de Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM), na qual o vírus não pode ser detectado no parênquima cerebral e os neurônios são poupados da infecção (JOHNSON, 1987, SONNEVILLE et al., 2009). Desse modo, estudos sugerem que a encefalite pós infecciosa seria uma doença imunomediada (SONNEVILLE et al., 2009).

As encefalites virais apresentam uma ampla variedade de agentes etiológicos virais. A causa mais comum de encefalite esporádica é o vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) (MAILLES et al., 2009). Dentre os diversos vírus que podem ser identificados nas encefalites, podem-se destacar também alguns herpesvírus (*Herpes simplex tipo 2* (HSV-2), varicela-zóster (VZV), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e os herpes vírus tipo 6 e 7); paramixovírus (sarampo, rubéola, caxumba, *vírus Nipah*); enterovírus (EV 70 e 71, polio-, echo- e coxsackievírus); ortomixovírus (vírus influenza A – H1N1); flavivírus (vírus da dengue e Zika, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite japonesa); retrovírus (vírus da imunodeficiência humana (HIV)); alfavírus (Chikungunya, encefalite equina venezuelana, encefalite equina oriental, equina ocidental); bunyavírus (*Vírus La Crosse*); rabdovírus (vírus da raiva); parvovírus (B19); *Parecovírus humanos* (HPeV); astrovírus e o “novo coronavírus” (SARS-CoV-2) (TUNKEL et al., 2008; KENNEDY, QUAN, LIPKIN, 2017; TAKESHI MORIGUCHI et al., 2020).

Determinados patógenos virais causadores de encefalites podem ser sugeridos pela localização geográfica, como o vírus da encefalite japonesa na Ásia, por determinadas pistas epidemiológicas, como a exposição prévia de um paciente a um morcego ou a mordida de cachorro e o vírus da raiva, ou por determinados traços de sazonalidade. Os arbovírus, como os vírus da Dengue, Zika e Chikungunya, normalmente causam as doenças em períodos em que os mosquitos estão mais ativos, como o verão e outono (FILGUEIRA & LANNES, 2019; SEJVAR, 2014).

No Brasil, é importante destacar as encefalites por HSV, VZV, Enterovírus 71, EBV, HHV-6, Influenza A (H1N1), as encefalites transmitidas por artrópodes (arbovírus), pelo vírus reemergente do sarampo e pelo CMV (COSTA & SATO, 2020).

O diagnóstico das encefalites virais é feito pela clínica, associado à coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) e à neuroimagem, seguido da realização do teste *Polymerase Chain Reaction* (PCR), ou Reação em Cadeia da Polimerase (tradução livre), da cultura viral e de testes sorológicos. A monitorização da Pressão Intracraniana (PIC) é utilizada no manejo de encefalites com PIC elevadas, uma vez que essas estão relacionadas a prognósticos negativos. A biopsia cerebral é utilizada como último recurso para a identificação da etiologia da encefalite (TUNKEL et al., 2008; KUMAR, KALITA, MISRA, 2009).

As manifestações clínicas da encefalite variam de acordo com o agente etiológico viral envolvido, estado imunológico, regiões afetadas do cérebro, e a idade dos pacientes. Em neonatos (0 a 28 dias de vida) e bebês, a apresentação pode ser inespecífica e deve ser considerada na presença de febre, convulsões, má alimentação, irritabilidade ou letargia. No caso de doenças virais pelo HSV e pelo enterovírus, pode-se desenvolver doenças sistêmicas e doenças graves do SNC (TUNKEL et al., 2008).

Em crianças e adolescentes, a encefalite pode apresentar clinicamente com febre, instabilidade emocional, sintomas psiquiátricos, distúrbios de movimento, ataxia, estupor, convulsões, letargia, coma e outras alterações neurológicas focais. Nos casos mais graves, pode ocorrer o estado do mal epilético, edema cerebral, secreção inadequada do hormônio antidiurético e insuficiência cardiorrespiratória (THOMPSON et al., 2012). Em estudo desenvolvido no Canadá, dos 145 pacientes internados por encefalite, 80% dos casos desenvolveram a clínica de febre, 78% convulsões, 78% sinais neurológicos focais e em 47% dos casos houve rebaixamento do nível de consciência (KOLSKI et al., 1998).

Nos adultos, as manifestações clínicas envolvem alteração do estado mental, que variam de déficits leves a ausência de resposta, convulsões, agitação e déficits neurológicos focais, como paralisia de nervos cranianos, hemiparesias e reflexos patológicos (TUNKEL et

al., 2008). Embora não haja sinais patogneumônicos de encefalite, existem pistas no exame físico que podem sugerir um diagnóstico específico. A parotidite associada a alteração do estado mental pode sugerir encefalite por caxumba, em indivíduos não vacinados para este vírus (HVIID, RUBIN, MÜHLEMANN, 2008).

A presença de hidrofobia, aerofobia, espasmos faríngeos e hiperatividade associada a alteração do estado mental sugerem encefalite pelo vírus da raiva, embora em alguns casos atípicos possam incluir paralisia dos nervos cranianos, convulsões e mioclonias (HANKINS & ROSEKRANS, 2004). Ademais, nos casos de alteração do estado mental associado à presença de vesículas agrupadas em um padrão de dermatômos, pode-se sugerir encefalite pelo vírus varicela-zóster, apesar da ausência dessas erupções cutâneas não excluïrem a consideração do diagnóstico (KOSKINIEMI et al., 2002).

Ao exame de líquido cefalorraquidiano (LCR), há uma indistinção entre os achados de meningite asséptica e encefalites virais. Entretanto, por meio desse exame, é possível confirmar a presença de uma doença inflamatória do SNC de provável origem viral. Em geral, as infecções virais do SNC, como encefalite e meningite, apresentam uma contagem elevada de leucócitos, com predominância de linfócitos, um aumento da concentração de proteínas, mas em geral inferior a 150 mg/dl, uma concentração normal de glicose (com mais de 50% do valor sanguíneo) e ausência de hemácias, quando realizada uma punção lombar não traumática. Em infecções por HSV, caxumba e alguns enterovírus, pode-se observar uma moderada redução da glicorraquia e a presença de hemácias pode sugerir infecção por HSV ou outras encefalites necrotizantes (FEIGIN & SHACKELFORD, 1973).

O diagnóstico por imagem das encefalites é realizado por meio da Tomografia Computadorizada (TC) ou da Ressonância Magnética (RM), que podem ou não apresentar alterações. A TC é usada para descartar lesões com efeito de massa e a RM é mais sensível para detectar processos de desmielinização, observada na ADEM, por exemplo. A localização de anormalidades em determinados locais pode sugerir diferentes etiologias. O envolvimento do tálamo e dos gânglios da base pode ser identificado em encefalites por arbovírus, influenza e da doença de Creutzfeld-Jacob (BEATTIE et al., 2013; GLASER et al., 2006). O acometimento do lobo temporal sugere fortemente encefalites pelo vírus herpes simplex, embora possa estar presente em encefalites pelo VZV, EBV e HHS-6. A presença de hidrocefalia pode sugerir infecções por agentes não virais (GLASER et al., 2006). A eletroencefalográfica geralmente se altera em encefalites agudas, sendo as alterações da região temporal sugestivas de encefalite herpética (MISRA & KALITA, 1998).

Além da realização do LCR e exames de imagem, a investigação das encefalites deve incluir testes de PCR e testes de sorologia e deve-se considerar os históricos de exposições do paciente. A etiologia viral mais importante de ser reconhecida é pelo HSV, uma vez que as encefalites herpéticas podem ser potencialmente fatais se não tratadas. Em geral, o teste de PCR substituiu a cultura viral na investigação do LCR, mas a cultura ainda pode ser utilizada quando se há suspeita de causas mais raras de encefalite como influenza, sarampo e caxumba (POLAGE & PETTI, 2006).

Os testes de PCR devem ser realizados para os vírus HSV tipo 1 e 2 e enterovírus, também podendo ser solicitado para o VZV, CMV. A solicitação de PCR para outros vírus pode ocorrer dependendo da epidemiologia local, disponibilidade dos testes e a clínica do paciente. O teste sorológico é utilizado em pacientes não responsivos ao tratamento empírico e que não tem um diagnóstico baseado na análise do LCR, cultura viral e PCR. A sorologia é realizada após cerca de três semanas do início das manifestações da doença clínica, para se identificar a presença dos anticorpos do agente etiológico. A sorologia é mais utilizada para os arbovírus e para o HIV, mas há evidências de utilidade desse exame nos casos de suspeita de infecções por EBV (VENKATESAN et al., 2013).

O tratamento das encefalites consiste em suporte clínico e sintomático, com algumas exceções (VENKATESAN et al., 2013). A encefalite causada pelo HSV-1 é tratada empiricamente com Aciclovir endovenoso, mas esse tratamento também é realizado em caso de encefalite sem explicação aparente ou em casos de encefalite pelo vírus varicela zoster (VENKATESAN et al., 2013). A terapia precoce nesses casos é associada a redução de morbimortalidade (WHITLEY, 1990).

Para os outros principais vírus causadores das encefalites, também podem-se utilizar os tratamentos farmacológicos seguintes: Ganciclovir associado à Foscarnet, para CMV e HHS-6, Oseltamivir para Influenza, Ribavirin para o vírus do sarampo e Nipah e a terapia antirretroviral para o vírus HIV (TUNKEL et al., 2008).

A prevenção das encefalites envolve medidas de prevenção primária, como lavagem de mãos, controle de insetos e prevenir a exposição a mosquitos e carrapatos (como o combate ao mosquito *Aedes aegypti*) e identificação e tratamento de infecção por herpes vírus durante a gestação, para prevenir o HSV neonatal e as imunizações (LUANGASANATIP et al., 2015; TUNKEL et al., 2008). A imunização é realizada de rotina para bebês, crianças e adolescentes, para os vírus do Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela, para todas as faixas etárias no caso do Vírus influenza e para viajantes a depender do destino, como a imunização contra o vírus da encefalite japonesa. A prevenção também envolve o controle das infecções

em pacientes hospitalizados, com medidas apropriadas de identificação da infecção, isolamento e tratamento dos pacientes e a avaliação dos indivíduos em contato com os infectados (TUNKEL et al., 2008).

O prognóstico varia conforme alguns fatores, como o agente etiológico e a idade do paciente, podendo ir de sequelas neurológicas leves até o óbito (VENKATESAN et al., 2013). Um estudo realizado na França avaliou 167 pacientes que foram acometidos por encefalites, no qual 61% sobreviveram sem sequelas, 18% apresentaram sequelas leves, 14% manifestaram graves sequelas e 1% estavam em estado vegetativos. As sequelas mais frequentes foram dificuldades de concentração, distúrbios de fala, perda de memória e alterações comportamentais, sendo que 25% dos pacientes que estavam previamente empregados não retomaram o trabalho (MAILLES et al., 2012). Em determinados estudos, as taxas de letalidade das encefalites causadas por vírus variaram de 1 a 10%, sendo que a encefalite viral por HSV alcançou uma taxa de mortalidade de até 33% (RAUTONEN et al., 1991; SKOLDENBERG E FORSGREN, 1985 apud SEJVAR).

Por ser uma doença muitas vezes relacionada a alta transmissibilidade dependendo do vírus, existem casos de surtos e epidemias relatados, como a epidemia de encefalite por arbovírus na região do Vale do Ribeira, em São Paulo, no período de 1975 a 1978 (IVERSSON, 1979).

Em países emergentes, como o Brasil, a epidemiologia das encefalites virais é bem menos descrita (SEJVAR, 2014). Diferente das meningites, as encefalites virais não são doenças de notificação compulsória na maioria dos municípios, embora possam estar associadas a outras doenças de notificação compulsória como a Raiva, o Zika, a Gripe por Influenza e a Dengue, o que dificulta conhecer sua real prevalência (BRASIL, 2020). É importante salientar que, em virtude das variações nos critérios diagnósticos e da existência de um possível subdiagnóstico, subregistro e subestimativa dos casos de encefalite viral, a epidemiologia dessa doença ainda não é bem compreendida (THOMPSON et al., 2012; SILVEIRA, 2020).

Em um estudo ecológico, verificou-se o registro de 2075 internações hospitalares por encefalite viral no Brasil em 2018, no qual a taxa de internação hospitalar foi de 0,99 para 100.000 habitantes. O estado com a maior taxa de internação foi Pernambuco, com 4,13 vezes a média do Brasil. O Rio Grande do Sul ficou na quinta posição, com uma taxa de 1,24. Quanto ao perfil epidemiológico dos pacientes, o sexo masculino foi associado a 1,29 vezes maior risco que o feminino ($p < 0,0001$). Quanto a faixa etária, os indivíduos de 1 a 4 anos apresentaram taxa de internação de 5,08/100.000, com Risco Relativo de 3,28 ($p < 0,0001$) e

os pacientes com menos de 1 ano apresentaram uma taxa de 2,77/100.000 habitantes, com Risco Relativo de 6,02 ($p < 0,0001$) (SILVEIRA, 2020).

2.1.7.2 Meningites virais

A meningite é uma inflamação que acomete as três membranas protetoras que cobrem o cérebro e a medula espinhal, chamadas de meninges, e é manifestada por pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo apresentar diversas etiologias infecciosas, como a viral, bacteriana e a fúngica (ROTBART, 2000). Meningite asséptica é uma síndrome clínica de início agudo caracterizada por inflamação meníngea quando a cultura bacteriana de rotina é negativa em um paciente que não recebeu antibióticos antes da punção lombar (TAPIAINEN et. al, 2007).

A meningite asséptica tem uma série de causas infecciosas e não infecciosas. Pelo fato de a causa mais comum de meningite asséptica serem os vírus, na prática muitas vezes o termo meningite viral e meningite asséptica são usados como sinônimos (TAPIAINEN et. al, 2007). O curso da doença é relativamente benigno, autolimitado, e o quadro clínico das meningites assépticas virais se apresenta com o início abrupto de febre, sinais meníngeos e cefaleia, incluindo rigidez de nuca, náuseas, vômitos, foto ou fonofobia (TAPIAINEN et. al, 2007).

A meningite asséptica viral costuma apresentar quadro clínico semelhante à meningite bacteriana, embora esta seja uma doença com um risco maior a vida e um pior prognóstico. Outras etiologias da meningite assépticas podem incluir outras infecções, como por micobactérias, espiroquetas, fungos, medicamentos, doenças malignas e infecções parameníngeas (CONNOLLY & HAMMER, 1990).

Em todo mundo, a principal etiologia da meningite viral são os enterovírus não pólio, que são responsáveis por até 90% de todos os casos de meningite asséptica em que é detectado o agente etiológico (SEJVAR, 2014). Outras importantes etiologias a serem consideradas são os *Vírus Herpes simplex* (HSV-2 e HSV-1), *Vírus varicela-zóster* (VZV), *Vírus Epstein-Barr* (EBV), *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV), *Vírus da caxumba*, em indivíduos não vacinados, *Citomegalovírus* (CMV), em imunocomprometidos e o *Vírus da coriomeningite linfocítica* (LCMV). Dentre as outras etiologias virais menos comuns, podem se destacar outros paramixovírus (sarampo, rubéola); os ortomixovírus (vírus influenza A – H1N1); flavivírus (vírus da dengue, *Zika vírus*, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite japonesa); *Parecovírus humanos* (HPeV); rabdovírus (vírus da raiva) e o “novo coronavírus”

(SARS-CoV-2) (LOGAN & MACMAHON, 2008; SEJVAR, 2014; HVIID, RUBIN, MÜHLEMANN, 2008; TAKESHI MORIGUCHI et al., 2020; KOHIL et al., 2021).

Em virtude da alta transmissibilidade, a meningite viral pode ocasionar surtos importantes, sendo uma doença de notificação compulsória no Brasil (BRASIL, 2020).

As manifestações clínicas das meningites virais variam de acordo com o agente etiológico viral, faixa etária e o estado imunológico dos pacientes acometidos. Em bebês, pode-se manifestar febre de início súbito, associada à sintomas inespecíficos, como má alimentação, vômitos, diarreia, irritabilidade, manifestações cutâneas eruptivas e a presença de quadros respiratórios. Ao exame físico, pode-se encontrar rigidez de nuca e protuberância da fontanela. Em pacientes neonatos, o quadro neurológico pode variar da ausência de sintomas até letargia, irritabilidade, rigidez de nuca, fontanela protuberante e convulsões e/ou sinais neurológicos focais (TAPIAINEN et. al, 2007).

Nas crianças e nos adolescentes, as manifestações clínicas da meningite viral incluem febre, cefaleia, náuseas, vômitos e fotofobia. Ao exame físico, os achados podem incluir rigidez da nuca e outras manifestações clínicas características de doença viral, como erupções cutâneas, faringites ou conjuntivites (TAPIAINEN et. al, 2007).

Em adultos, as manifestações clínicas da meningite viral se apresentam com febre, cefaleia, vômitos, náuseas, fotofobia e rigidez de nuca. É importante obter, no transcorrer da anamnese, o histórico de viagens recentes e exposições a fatores de risco, como atividades sexuais desprotegidas (e a sua relação com o HSV-2 e com o HIV) e o contato com outros indivíduos com sintomas semelhantes a clínica de meningite viral e a infecções anteriores que podem orientar o diagnóstico etiológico, como sarampo, caxumba, varicela, quadros gastrointestinais (enterovírus), entre outros (TAPIAINEN et. al, 2007).

Ao exame físico, pode-se observar a presença de sinais de irritação meníngea (manobras de Kernig e Brudzinski positivas), com rigidez de nuca. Outros achados como o exantema muco papilar difuso (sugestiva de infecção por enterovírus ou pelo HIV), parotidite (sugestiva de caxumba, em pacientes não vacinados), linfadenopatia cervical (sugestiva de infecção primária por HIV) e lesões vesiculares e ulcerativas (sugestivas de infecção primária por HSV-2) (TAPIAINEN et. al, 2007).

O diagnóstico é clínico, epidemiológico e laboratorial. Com base nos achados do exame clínico e dos exames complementares, pode-se classificar o quadro com provável meningite viral, meningite bacteriana ou indeterminada. É fundamental a realização da punção lombar para o exame do Líquido Cefalorraquidiano (LCR), o qual se apresenta, nos

casos de meningite viral, com aspecto incolor, límpido, com proteínas um pouco aumentadas (menor que 80 a 100 mg / dL), a glicose e os cloretos normais, presença de uma celularidade elevada (contagem de células <500 / microL) e a predominância de linfócitos (acima de 50%) e coloração de Gram negativa (FEIGIN & SHACKELFORD, 1973).

Em pacientes com forte suspeita de meningite viral ou resultados inconclusivos do LCR, pode-se realizar o exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), para a detecção viral, bem como a realização da cultura bacteriana. Em casos específicos, em que há suspeita clínica de um agente etiológico viral, podem ser realizados outros testes, como sorologia ou testes de RNA para o HIV e sorologia para vírus específicos (LCMV, caxumba, sarampo, entre outros) (LOGAN & MACMAHON, 2008).

Os exames de neuroimagem, como a Ressonância Magnética e a Tomografia Computadorizada, não fazem parte da rotina de avaliação de suspeita de meningite viral, sendo reservados apenas para casos específicos, como déficits neurológicos focais, sinais de aumento da pressão intracraniana e rebaixamento do estado mental. Em casos de presenças desses sinais, que são raros em casos de meningite viral não complicada, os exames de imagem são realizados antes da punção lombar (LOGAN & MACMAHON, 2008).

O tratamento das meningites virais é de suporte, associadas a avaliação adequada e monitoramento clínico. Nos casos de meningite herpética (por HSV-1, HSV-2 e VZV), utiliza-se Aciclovir endovenoso. Nos casos de meningite por caxumba, pode-se utilizar a globulina específica hiperimune, que, embora não melhore a síndrome neurológica, pode reduzir a incidência de orquite. Em pacientes imunocomprometidos, idosos ou que receberam antibióticos antes da apresentação do quadro, devem receber antibióticos mesmo que a suspeita seja de meningite viral (TAPIAINEN et. al, 2007).

Nos casos em que não está claro se a meningite é viral ou bacteriana, a antibioticoterapia empírica é realizada após a obtenção das hemoculturas e da realização a punção lombar para o exame de LCR, até que os resultados da cultura e do LCR estejam disponíveis. Isso ocorre por causa das graves consequências clínicas no caso de se adiar o tratamento das meningites bacterianas. Ademais, nos casos em que ocorrer melhora clínica do paciente e o resultado da cultura bacteriana for negativo, os antibióticos podem ser suspensos sem a necessidade de uma nova punção lombar. No entanto, uma nova punção lombar pode ser indicada se os sintomas persistirem e não houver um diagnóstico claro (TAPIAINEN et. al, 2007).

Ao redor do mundo, a epidemiologia das meningites se apresenta em diversas facetas. As estimativas de base populacional nos Estados Unidos sugeriram uma incidência geral de

meningite asséptica de 10 casos para cada 100.000 pessoas, considerando todas as faixas etárias (BEGHI et al., 1984 apud SEJVAR, 2014). As estimativas na Finlândia, sugerem que as crianças têm maior probabilidade de desenvolver meningite asséptica, apresentando uma incidência anual de meningite viral em crianças com menos de um ano de idade de 219 casos por 100.000, de maneira que esta incidência caiu para 19 casos a cada 100.000 habitantes na faixa etária entre 1 e 4 anos de idade, e continuou a diminuir com o aumento da idade (RANTAKALLIO et al., 1986 apud SEJVAR, 2014).

No Brasil, do ano de 2003 a 2018, a média anual de casos foi de 9.722 casos/ano de meningite viral, com uma incidência variando entre 8,2 e 3,5 casos/100mil habitante e uma taxa de letalidade de 0,8% (RIBEIRO et al., 2019). Do ano de 2014 até 2018, a Região Sul ficou na segunda posição com o maior número de casos, tendo a maior incidência do país no ano de 2017 (RIBEIRO et al., 2019). É importante salientar que a meningite viral apresenta uma alta incidência em crianças com menos de 1 ano de idade, com tendência a diminuição da incidência à medida que a faixa etária aumenta (SEJVAR, 2014).

2.1.7.3 Mielites virais

A Mielite é a inflamação da medula espinhal, manifestada por fraqueza, disfunção da bexiga, paralisia flácida e redução ou ausência de reflexos, podendo ter etiologias infecciosas e não infecciosas (SOLOMON & WILLISON, 2003). A Mielite viral aguda é caracterizada por duas diferentes síndromes: a mielite anterior, que produz uma doença aguda do neurônio motor inferior, e a mielite transversa de etiologia viral, menos frequente e tendo como principais causas alguns vírus como o citomegalovírus, *Vírus varicela-zóster*, *Vírus herpes simplex* (SEJVAR, 2014; SOLOMON & WILLISON, 2003).

A mielite anterior tem como agente etiológico mais comum os vírus do gênero *Enterovírus*, da família *Picornaviridae*, principalmente o poliovírus, o coxsackie vírus e enterovírus 71 (SEJVAR, 2014; SOLOMON & WILLISON, 2003). Os enterovírus humanos apresentam um único genoma de RNA de fita positiva, sendo subdivididos em subtipos genéticos (A, B, C e D), em que os poliovírus estão incluídos na espécie C. Os enterovírus não pólio são os vírus coxsackie A e B, echovírus e os enterovírus 71. É importante destacar que os Flavírus, como o vírus da encefalite japonesa e o vírus do Nilo Ocidental, também podem causar essa condição de mielite anterior. (BROWN et al., 2003)

Ademais, uma vez que a mielite anterior é a causa mais comum de paralisia flácida aguda no mundo e tem o poliovírus como um dos principais agentes etiológicos, o termo

“poliomielite” se tornou sinônimo da síndrome (SEJVAR, 2014; SOLOMON & WILLISON, 2003).

O poliovírus são compostos de três sorotipos, os sorotipos 1, 2 e 3. Todos esses sorotipos produzem doença do neurônio motor, apesar de que a maioria das doenças parálíticas esteja relacionada ao poliovírus tipo 1 na era pré-vacinação. Os poliovírus tipo 2 e 3 não estão mais em circulação devido a vacinação (BROWN et al., 2003).

A poliomielite pode ser classificada como Poliomielite selvagem e Poliomielite Parálítica Associada à Vacina (VAPP) (“Poliomielite derivada da vacina” ou poliomielite vacinal). A poliomielite selvagem é causada pelo poliovírus circulante, que sofre mutações naturais, e foi erradicada mundialmente após os programas mundiais de vacinação oral. O Paquistão e Afeganistão são os únicos dois países que continuam a relatar casos de poliomielite selvagem pelo poliovírus tipo 1 (PLATT, ESTÍVARIZ, SUTTER, 2014).

A poliomielite parálítica associada à vacina (VAPP), por sua vez, é um termo utilizado para se referir à paralisia flácida aguda que apresentam como reação adversa a vacina oral contra a poliomielite (VOP), Sabin, em que uma das três cepas presentes na vacina perde as mutações atenuantes no vírus e se reverte para uma forma neurovirulenta. A VAPP é um evento raro, que ocorre em 1 pessoa a cada 2,5 milhões de doses, mas é mais comum em pacientes imunossuprimidos, particularmente aqueles com imunodeficiências de células B e hipogamaglobulinemia. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a VAPP pode ocorrer em crianças que receberam múltiplas doses de OPV, o que difere dos países desenvolvidos, em que comumente a VAPP ocorre após a primeira dose de VOP (PLATT, ESTÍVARIZ, SUTTER, 2014).

As manifestações clínicas da poliomielite se caracterizam como um quadro de paralisia flácida com um início súbito, que se manifesta de formas variadas, como infecção assintomática (aproximadamente 90 a 95% das infecções), e os sintomas da poliomielite abortiva (ou “doença menor”), que se caracteriza por um período de incubação de 4 a 10 dias, seguido de manifestações clínicas como cefaleia, febre, náuseas, vômitos, dor de garganta, mal-estar e fadiga (em cerca de 5% dos casos). Nos pacientes que apresentam uma viremia alta e poliomielite abortiva, ocorre um envolvimento do SNC com um intervalo assintomático de alguns dias, seguido por sinais e sintomas de meningite asséptica, com cefaleia, rigidez de nuca, febre e vômitos (em cerca de 1% dos casos) (HOWARD, 2005).

As formas parálíticas da poliomielite (Paralisia Flácida Aguda – PFA) se apresentam como evolução dessa manifestação, se instalando subitamente (em uma evolução que geralmente não ultrapassa 3 dias). Nesses pacientes, o poliovírus causa destruição seletiva dos

neurônios motores, cujo quadro clínico é traduzido por fortes dores na região do pescoço, costas e nos músculos, associadas a fraqueza motora (essa paralisia ocorre em cerca de 0,1% de todas as infecções pelo poliovírus). Em geral, a PFA acomete membros inferiores de forma assimétrica, com abolição dos reflexos profundos no segmento atingido, flacidez muscular, sensibilidade preservada e persistência de sequelas (paralisia residual) após 60 dias do início da doença. A paralisia dos músculos da deglutição e dos músculos respiratórios se apresentam como um risco à vida dos pacientes (HOWARD, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A poliomielite é uma doença infecto contagiosa cuja transmissão envolve o contato direto de pessoa para pessoa, pela via fecal-oral (principal), por alimentos e água contaminados, por contato com objetos contaminados e por meio de gotículas de secreção da orofaringe ao tossir, falar ou espirrar. Outras condições estão associadas a facilidade de transmissão, como as más condições de higiene pessoal e habitações precárias (HOWARD, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). O período de incubação do vírus da pólio é de cerca de 7 a 12 dias, enquanto o período de transmissibilidade pode se apresentar de 36 a 72 horas a partir da infecção até 1 semana (mesmo antes do início dos sintomas) em secreções da orofaringe e por 3 a 6 semanas por transmissão fecal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O diagnóstico de poliomielite é realizado com base nas manifestações clínicas de meningite asséptica associada a fraqueza flácida aguda, juntamente com a suspeita epidemiológica baseada no histórico de exposição a indivíduos contaminados, da não vacinação e na epidemiologia local. (ROUTH, OBERSTE, PATEL, 2020). Os exames complementares sugeridos para os pacientes com o quadro de paralisia flácida aguda incluem testes com amostras sanguíneas, coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR), isolamento do vírus nas fezes do paciente ou de seus contatos e exames do trato respiratório (o poliovírus pode ser isolado das secreções da orofaringe na primeira semana da doença). Para a confirmação diagnóstica, o exame padrão ouro é o isolamento do poliovírus nas fezes, uma vez que apresenta boa sensibilidade (pela eliminação prolongada do vírus nas fezes), de modo a ser necessário realizar a coleta até o 14º dia do início do déficit motor (HOWARD, 2005; ROUTH, OBERSTE, PATEL, 2020).

O exame de neuroimagem Ressonância Magnética da coluna pode ser útil para descartar mielopatias agudas, nos casos em que as manifestações clínicas apontam para uma síndrome de neurônio inferior puro (ROUTH, OBERSTE, PATEL, 2020).

Assim como nos pacientes com suspeita de meningite, o exame precoce do LCR é essencial. As características do LCR na poliomielite se apresentam como em uma meningite asséptica, inicialmente com pleocitose moderada, caracterizada por uma predominância de

neutrófilos, seguida por uma mudança para linfócitos e proteínas geralmente elevadas. O poliovírus é encontrado no LCR após a realização da Reação de Cadeia da Polimerase (PCR) e de cultura viral, sendo esta menos sensível para o isolamento viral que o PCR (ROUTH, OBERSTE, PATEL, 2020).

No exame de PCR, a identificação do vírus ocorrerá pela amplificação da sequência alvo do genoma do vírus em pelo menos 100 mil vezes, de modo a objetivar o sequenciamento dos nucleotídeos e identificar a quantidade de mutações presentes na proteína VP1 do vírus e as possíveis recombinações ocorridas. O vírus é considerado como vacinal, isto é, atenuado, se o número de mutações na região VP1 for inferior a 1%. No caso de o nível de divergência dessas mutações ocorrerem entre 1 a 15%, o vírus é considerado um poliovírus Derivado Vacinal (PVDV), presente na poliomielite paralítica associada à vacina (VAPP), podendo adquirir neurovirulência. No caso, se for superior a 15%, trata-se de um poliovírus selvagem (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

É importante destacar que o exame de LCR é essencial na realização do diagnóstico diferencial da poliomielite com a síndrome de Guillain-Barré, que é uma polirradiculoneuropatia idiopática aguda provavelmente de caráter autoimune (em sua maioria pós-infeciosa, pós cirúrgica ou pós imunização), marcada pela perda da bainha de mielina e dos reflexos tendinosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Na Poliomielite, observa-se um leve aumento de celularidade e de proteínas no LCR, enquanto na síndrome de Guillain-Barré ocorre um aumento acentuado de proteínas no LCR. A eletroneuromiografia é outro exame complementar que pode contribuir para descartar a hipótese diagnóstica de Poliomielite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Não há tratamento específico para a Poliomielite, mas todos os casos com manifestações clínicas devem ser internados para tratamento de suporte, sintomático e monitorização. O tratamento sintomático inclui controle da dor e fisioterapia. Nos casos de insuficiência respiratória, a ventilação mecânica está indicada. Pacientes que apresentem comprometimento bulbar pela poliomielite requerem um monitoramento cardiovascular em virtude da associação dessa condição a flutuações da pressão arterial, disfunções anatômicas e colapso circulatório. Não existem terapias antivirais para a poliomielite estabelecidas atualmente. É importante o que o tratamento da poliomielite seja multidisciplinar, visto que envolve diversos fatores psicológicos e sociais que se relacionam diretamente ao caso (HOWARD, 2005, ROUTH, OBERSTE, PATEL, 2020).

A prevenção da poliomielite é realizada por meio do esquema de vacinação oral (VOP-Sabin), para todas as crianças menores de 5 anos de idade. No Brasil, o esquema de

VOP básico envolvem a 1ª dose (aos 2 meses de idade), a 2ª dose (aos 4 meses), 3ª dose (aos 6 meses) e o reforço (aos 15 meses de idade). A criança corretamente vacinada por definição seria aquela que recebeu três ou mais doses da VOP, realizando um intervalo mínimo de 1 mês entre cada dose. Em virtude da orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 2016 o esquema vacinal contra a poliomielite passou a ser de três doses da vacina injetável (VIP), aos 2 meses, 4 meses e 6 meses de idade e mais duas doses de reforço com a VOP. O objetivo das atividades de campanha de vacinação no país é alcançar a cobertura vacinal de cerca de 95% das crianças em todos os municípios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MATOS et al., 2019).

Em virtude das campanhas de vacinação contra a poliomielite, o último caso registrado de poliomielite selvagem no Brasil ocorreu no ano de 1989. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em 1994, certificou a erradicação do poliovírus selvagem no Brasil e nas Américas. No Brasil, a poliomielite é uma doença de notificação compulsória, sendo necessária a investigação imediata dos casos de paralisias flácidas agudas (PFA) em pacientes menores de 15 anos de idade ou em casos suspeitos de poliomielite independentemente da idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; BRASIL, 2020).

A vigilância epidemiológica da paralisia flácida aguda (PFA) é o principal meio para detectar eventos ou surtos de poliomielite no Brasil. Uma vez que as coberturas vacinais dos municípios brasileiros são heterogêneas, podem ocorrer a formação em determinados locais de bolsões de indivíduos não vacinados, de modo a possibilitar o surgimento de novos casos, que são muitas vezes associados ao histórico de viagens (MATOS et al., 2019).

Em relação ao panorama brasileiro de notificação de paralisias flácidas agudas/poliomielite, entre 2003 e 2018, ocorreu uma queda da taxa de notificação de 1,2% em 2003 (correspondendo a um número de 654 casos/ano) para 1,1% em 2018 (correspondendo a 501 casos/ano), sendo o ano de 2013 o ano com a menor taxa de notificação do período, com 0,9% (433 casos/ano) (MATOS et al., 2019). Em relação ao Rio Grande do Sul, o panorama de notificação de paralisias flácidas agudas/poliomielite, no ano de 2017, foi de 23 casos/ano, com uma taxa de notificação de 1,1% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.1.8 Metodologia

2.1.8.1 Tipo de estudo

Estudo quantitativo, observacional, transversal e descritivo.

2.1.8.2 Local e período de realização

O estudo será realizado no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, no período de abril a dezembro de 2021.

2.1.8.3 População e amostragem

A população do estudo é composta por pacientes diagnosticados com infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central (SNC). A amostra será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os pacientes que foram internados entre 1º de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2020 no Hospital de Clínicas de Passo Fundo – HCPF, RS, com os CIDs que compreendem as infecções virais agudas do SNC (Apêndice A). A listagem dos pacientes será oferecida pelo Hospital de Clínicas de Passo Fundo após a autorização de execução do projeto na instituição hospitalar e aprovação desse no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS. Com base nas informações obtidas com o Setor de Tecnologia da Informação do HCPF, estima-se uma amostra de 200 pacientes.

Crítérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos e todas as idades, que foram hospitalizados com diagnóstico de quaisquer infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central.

Crítérios de exclusão: Pacientes que apresentam infecções virais do Sistema Nervoso Central (SNC) que apresentem curso subagudo ou crônico. Pacientes com manifestações do SNC mediadas por reação autoimune pós infecção viral.

2.1.8.4 Variáveis e coleta de dados

Os dados serão coletados pela equipe de pesquisa a partir da lista de pacientes disponibilizada pelo Sistema de Tecnologia da Informação do HCPF, mediante a análise do prontuário eletrônico digital de cada paciente, disponíveis no banco de dados do hospital. Os dados serão transcritos manualmente para um formulário próprio (Apêndice B), para a posterior digitação dupla em planilha eletrônica. O espaço em que será realizada a coleta será designado pelo hospital, não interferindo na rotina do hospital, e será reservado, visando garantir a privacidade e o anonimato dos dados dos pacientes participantes.

Serão coletados os seguintes dados dos prontuários: tipo da infecção (encefalite viral, meningite viral, mielite viral, meningoencefalite e encefalomielite), idade, sexo, cor/raça, procedência, tempo de internação hospitalar, tempo de duração dos sintomas, realização de

coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e o seu resultado, realização da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e o seu resultado, realização do exame de cultura viral e o seu resultado, realização de exames de neuroimagem e os seus resultados, realização de testes sorológicos e o seus resultados, realização de outros exames diagnósticos e o seus resultados, o tipo de vírus detectado, a realização da vacinação para Poliomielite, Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela previamente, bem como a realização de outras vacinas, o tratamento (clínico ou neurocirúrgico) e o desfecho (alta clínico-cirúrgica, transferência hospitalar ou óbito).

Ademais, será solicitado ao HCPF o número total de pacientes hospitalizados entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020, e o número de pacientes hospitalizados com infecções agudas gerais do SNC (virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias), para a realização do cálculo das medidas de frequência das infecções do projeto. As incidências das infecções virais agudas do SNC serão calculadas com o número de infecções virais agudas do SNC (encefalites, meningites, mielites, meningoencefalites e encefalomiélites) em relação ao total de internações hospitalares no período e as taxas de incidências das infecções virais agudas do SNC serão calculadas com número de infecções gerais do SNC como denominador.

2.1.8.5 Logística

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, os dados serão coletados pela equipe de pesquisa semanalmente, no período da manhã, utilizando os prontuários eletrônicos dos pacientes participantes da pesquisa. O processo de coleta ocorrerá nas dependências do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, utilizando os computadores disponíveis no espaço de coleta designado pelo hospital, com a utilização do login de acesso fornecido pelo setor de pesquisa do hospital. A média de coleta será de 40 prontuários por dia, sendo necessário cerca de 5 dias de acesso ao sistema hospitalar para a coleta completa dos dados. Reuniões com a equipe serão realizadas uma vez por mês, em dia a ser definido conforme a disponibilidade e conveniência dos pesquisadores. A posterior digitação do projeto será realizada a partir dos dados transcritos.

2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise de dados

Os dados coletados serão duplamente digitados em um banco de dados eletrônico. A análise descritiva será realizada com cálculo das medidas de tendência central, das medidas de

dispersão e da distribuição das frequências absolutas e relativas. As ferramentas descritivas utilizadas serão tabelas e gráficos.

Os recursos computacionais utilizados para a pesquisa incluem o *software* Epi Data versão 3.1 (distribuição livre), para a realização da dupla digitação e a criação do banco de dados e o *software* PSPP (distribuição livre), para a realização da análise descritiva dos dados.

2.1.8.7 Aspectos éticos

O presente estudo está em consonância com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que delibera sobre a ética em pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. Primeiramente, este projeto será submetido à Coordenação de Ensino e Pesquisa Acadêmica do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, responsável pela regulação das pesquisas acadêmicas realizadas na instituição, por meio do Formulário de Solicitação para Realização de Pesquisas no HC e do Termo de Declaração de Confiabilidade à Comissão de Prontuários.

Após a aprovação desse órgão, o projeto seguirá para a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS), via Plataforma Brasil. Será solicitada a Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C), em virtude das seguintes justificativas: 1) Trata-se de uma pesquisa retrospectiva com o uso de prontuários de pacientes hospitalizados por doença aguda, de modo que, em virtude da data de admissão e de alta dos pacientes ter ocorrido entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020, os pacientes que participarão da pesquisa não possuem mais vínculos com o Hospital de Clínicas de Passo Fundo (por apresentarem alta hospitalar, por realizarem transferência inter-hospitalar ou por evoluírem a óbito), não sendo possível, portanto, contatá-los para a obtenção do referido termo; 2) Em virtude da alta taxa de morbimortalidade das infecções virais agudas do SNC, em muitos casos, os pacientes já vieram a óbito; 3) Difícil localização dos pacientes ou de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital, uma vez que este não se constitui um centro médico de acompanhamento; 4) Parte dos pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone podem ter se alterado.

Ademais, a equipe de pesquisa se compromete com o uso adequado dos dados dos prontuários coletados por meio do Termo de Compromisso de Uso de Dados em Arquivo (TCUDA – Apêndice D).

O presente estudo se justifica pela relevância do tema no contexto de políticas públicas de saúde, uma vez que as infecções virais agudas do SNC apresentam elevada

morbimortalidade, potencial de transmissão e capacidade de ocasionar surtos, além do fato de o conhecimento epidemiológico sobre o assunto ainda ser escasso no município de Passo Fundo, RS.

Por se tratar de uma pesquisa com prontuários, os pacientes incluídos no estudo estão submetidos ao risco de terem os dados pessoais expostos, podendo ocorrer a identificação do(s) paciente(s). Nesse sentido, a fim de evitar que isso ocorra, as informações colhidas em prontuário serão substituídas por códigos na planilha de dados e a coleta de dados ocorrerá em lugar reservado dentro da instituição HCPF. Além disso, o pesquisador se compromete a não revelar o nome ou quaisquer outros dados que possam identificar os pacientes.

Em caso de vazamento de dados de algum paciente, o estudo será imediatamente interrompido e os demais dados coletados serão destruídos. Ademais, caso o risco venha a ser concretizado, o pesquisador responsável fará uma comunicação via e-mail utilizando o canal oficial de contato do departamento de pesquisa do hospital em que está sendo realizada a coleta dos dados sobre o ocorrido para ciência do fato.

Não há benefícios diretos previstos aos pacientes participantes deste estudo. Entretanto, podem-se destacar os benefícios indiretos do estudo para a população, como: conhecer o perfil epidemiológico e a real prevalência das infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central, com as encefalites virais (que carecem de estudos sobre o tema); conhecer a prevalência das infecções virais agudas que são preveníveis com a vacinação, como a poliomielite, o que pode auxiliar na formulação de novas políticas públicas de saúde ou na readequação das existentes; o presente estudo pode servir como base para estudos posteriores e poderá ampliar os conhecimentos epidemiológicos referentes ao município de Passo Fundo, RS.

Ao final deste estudo será feita uma devolutiva à comunidade científica, que ocorrerá por meio da divulgação dos resultados (mantendo o sigilo dos dados pessoais dos participantes) em eventos e/ou publicações científicas. Os pesquisadores também farão uma devolutiva aos locais de coleta de dados através de envio dos resultados compilados na forma de artigo científico diretamente aos responsáveis pelo setor de pesquisa do referido hospital. Devido à natureza do estudo, não está prevista devolutiva direta dos achados aos participantes da pesquisa.

Os dados coletados serão arquivados pela equipe sob responsabilidade do pesquisador principal em um armário privativo localizado na sala dos professores do Bloco A do Campus Passo Fundo e em seu computador pessoal por um período de 5 (cinco) anos. Após este

período, os documentos físicos (fichas de coleta) serão queimados e os arquivos digitais deletados de forma definitiva.

2.1.9 Recursos

Os custos do projeto serão totalmente arcados pela equipe da pesquisa. São previstos os seguintes custos:

Item	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Especificação
Caneta Esferográfica	1 caixa (50 unidades)	30,00	30,00	Cor azul ou preta
Caneta Marca Texto	4 unidades	2,5	10,0	Cor amarela ou laranja
Lapiseira	1 unidade	10,0	10,0	Cor Azul, 0,7mm
Borracha	2 unidades	2,5	5,0	-
Grafite	2 unidades	5,0	10,0	0,7mm
Impressões	500 folhas	0,2	100,0	-
Computador	1	2.500,0	2.500,0	Samsung Expert
Pasta	1	20,00	20,00	Branca, sanfonada
Total do Orçamento	-	-	2.685,00	-

2.1.10 Cronograma

Atividades de 2021	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
Revisão da Literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apreciação Ética	X	X	X						

Coleta de dados				X	X				
Processamento e análise de dados					X	X			
Redação e divulgação dos resultados							X	X	X
Envio do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos									X

2.1.11 Referências

BEATTIE, GC *et al.* Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, v. 56, ed. 6, p. 825-832, 2012. DOI <https://doi.org/10.1093/cid/cis990>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/56/6/825/312318>. Acesso em: 20 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020**, [S. l.], 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html. Acesso em: 7 dez. 2020.

BROWN, B *et al.* Complete genomic sequencing shows that polioviruses and members of human enterovirus species C are closely related in the noncapsid coding region. **Journal of Virology**, American Society of Microbiology, v. 77, ed. 16, p. 8973-84, 2003. DOI 10.1128/jvi.77.16.8973-8984.2003. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/77/16/8973.long>. Acesso em: 15 dez. 2020.

CHAUDHURI, A; KENNEDY, P. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. **Postgraduate Medical Journal**, US National Library of Medicine, v. 78, ed. 924, p. 575–583, 2002. DOI 10.1136/pmj.78.924.575. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1742520/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

CONNOLLY, KJ; HAMMER, SM. The acute aseptic meningitis syndrome. **Infectious Disease Clinics of North America**, US National Library of Medicine, v. 4, ed. 4, p. 599-622, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2277191/>. Acesso em: 4 dez. 2020.

COSTA, BK; SATO, DK. Encefalite viral: uma revisão prática sobre abordagem diagnóstica e tratamento. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 96, supl. 1, p. 12-19, Mar. 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572020000700012&lng=en&nrm=iso>. access on 11 Dez. 2020. Epub Apr 17, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.07.006>.

DAHM, T *et al.* Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. **Mediators of Inflammation**, US National Library of Medicine, 2016. DOI 10.1155 / 2016/8562805. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897715/>. Acesso em: 9 dez. 2020.

FEIGIN, RD; SHACKELFORD, PG. Value of Repeat Lumbar Puncture in the Differential Diagnosis of Meningitis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 289, p. 571-574, 1973. DOI 10.1056/NEJM197309132891108. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197309132891108?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 16 dez. 2020.

FILGUEIRA, L; LANNES, N. Review of Emerging Japanese Encephalitis Virus: New Aspects and Concepts about Entry into the Brain and Inter-Cellular Spreading. **Pathogens**, US National Library of Medicine, v. 8, ed. 3, p. 111, 2019. DOI 10.3390/pathogens8030111. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789543/>. Acesso em: 14 dez. 2020.

GLASER, CA *et al.* Beyond Viruses: Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, v. 43, ed. 12, p. 1565–1577, 2006. DOI <https://doi.org/10.1086/509330>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/43/12/1565/278153>. Acesso em: 16 dez. 2020.

HANKINS, DG; ROSEKRANS, JA. Overview, Prevention, and Treatment of Rabies. **Mayo Clinic College of Medicine**, US National Library of Medicine, v. 79, ed. 5, p. 671-676, 2004. DOI 10.4065 / 79.5.671. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)62291-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)62291-X/fulltext). Acesso em: 15 dez. 2020.

HOWARD, RS. Poliomyelitis and the postpolio syndrome. **The BMJ**, *BMJ*, v. 330, ed. 7503, p. 1314-8, 2005. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7503.1314>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/330/7503/1314.long>. Acesso em: 8 dez. 2020.

HVIID, A; RUBIN, S; MÜHLEMANN, K. Mumps. **The Lancet**, US National Library of Medicine, v. 371, ed. 9616, p. 932-944., 2008. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60419-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60419-5/fulltext). Acesso em: 8 dez. 2020.

IVERSSON, LB. Aspectos da epidemia de encefalite por arbovírus na região do Vale do Ribeira, S. Paulo, Brasil, no período de 1975 a 1978. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 14, p. 9-35, 1980. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rsp/1980.v14n1/9-35/#ModalDownloads>. Acesso em: 2 dez. 2020.

JOHNSON, RT. The pathogenesis of acute viral encephalitis and postinfectious encephalomyelitis. **The Journal of Infectious Diseases**, US National Library of Medicine, v. 155, ed. 3, p. 359-364, 1987. DOI 10.1093/infdis/155.3.359. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3027198/>. Acesso em: 3 dez. 2020.

KENNEDY, P. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. **Journal of Neurology and Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 75, ed. 1, p. 10-15, 2004. DOI

10.1136/jnnp.2003.034280. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765650/>. Acesso em: 8 dez. 2020.

KENNEDY, PGE; QUAN, PL; LIPKIN, WI. Viral Encephalitis of Unknown Cause: Current Perspective and Recent Advances. **Viruses**, US National Library of Medicine, v. 9, ed. 6, p. 138, 2017. DOI 10.3390/v9060138. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490815/#B5-viruses-09-00138>. Acesso em: 9 dez. 2020.

KLEMOLA, E *et al.* Studies on viral encephalitis. **Acta Medica Scandinavica**, US National Library of Medicine, v. 177, p. 707-716, 1965. DOI 10.1111/j.0954-6820.1965.tb01881.x.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14334664/>. Acesso em: 7 dez. 2020.

KOHIL, A *et al.* Viral meningitis: an overview. **Nature Public Health Emergency Collection**, US National Library of Medicine, p. 1–11, 2021. DOI

<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00705-020-04891-1>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779091/>. Acesso em: 5 jan. 2021.

KOLSKI, H *et al.* Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 26, ed. 2, p. 398-409, 1998. DOI 10.1086/516301. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502462/>. Acesso em: 1 dez. 2020.

KOSKINIEMI, M *et al.* Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. **Journal of Clinical Virology**, National Library of Medicine, v. 25, ed. 3, p. 293-301, 2002. DOI 10.1016/s1386-6532(02)00020-3. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423693/>. Acesso em: 3 dez. 2020.

KOSKINIEMI, M *et al.* Epidemiology of encephalitis in children: a 20-year survey. **Annals of Neurology**, National Library of Medicine, v. 29, ed. 5, p. 492-7, 1991. DOI

10.1002/ana.410290508. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1859180/>. Acesso em: 3 dez. 2020.

KUMAR, G; KALITA, J; MISRA, UK. Raised intracranial pressure in acute viral encephalitis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, ScienceDirect, v. 111, ed. 5, p. 399-406, 2009. DOI 10.1016/j.clineuro.2009.03.004. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846709000572?via%3Dihub>. Acesso em: 2 dez. 2020.

KUMAR, V *et al.* Infecções do Sistema Nervoso. In: KUMAR, V *et al.* **Robbins, Patologia Básica**. 9. ed. rev. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. Sistema Nervoso Central, p. 811-849.

LOGAN, SAE; MACMAHON, E. Viral meningitis. **The BMJ**, US National Library of Medicine, v. 336, ed. 7634, p. 36–40, 2008. DOI 10.1136 / bmj.39409.673657.AE.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2174764/>. Acesso em: 3 dez. 2020.

LUANGASANATIP, N *et al.* Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. **The BMJ**, US National Library of Medicine, v. 351, p. 3728, 2015. DOI 10.1136/bmj.h3728. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517539/>. Acesso em: 4 dez. 2020.

MAILLES, A *et al.* Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, v. 49, ed. 12, p. 1838–1847, 2009. DOI <https://doi.org/10.1086/648419>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/49/12/1838/436552>. Acesso em: 5 dez. 2020.

MAILLES, A *et al.* Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, v. 54, ed. 10, p. 1455–1464, 2012. DOI 10.1093/cid/cis226. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/54/10/1455/353171>. Acesso em: 5 dez. 2020.

MATOS, ZM *et al.* Poliomielite/ Paralisia Flácida Aguda. Secretaria de Vigilância em Saúde: Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. **Boletim Epidemiológico**, [s. l.], v. 50, p. 60-61, 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2020.

MCGAVERN, DB; KANG, SS. Illuminating viral infections in the nervous system. **Nature Reviews Immunology**, Nature, v. 11, p. 318–329, 2011. DOI <https://doi.org/10.1038/nri2971>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri2971#citeas>. Acesso em: 7 dez. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso**. 8. Ed. Rev. Brasília, DF: [s. N.], 2010. Cap. Poliomielite, p. 328-333.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe técnico campanha nacional de vacinação contra a poliomielite e contra o sarampo**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201807/31163732-informe-tecnico-campanha-nacional-de-vacinacao-contra-a-poliomielite-e-o-sarampo-2018.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2020.

MISRA, UK; KALITA, J. Neurophysiological studies in herpes simplex encephalitis. **Electromyography and Clinical Neurophysiology**, National Library of Medicine, v. 38, ed. 3, p. 177-82, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9637944/>. Acesso em: 4 dez. 2020.

MORIGUCHI, T *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **International Journal of Infectious Diseases**, US National Library of Medicine, v. 94, p. 55–58, 2020. DOI 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195378/>. Acesso em: 6 dez. 2020.

NEVES, DP *et al.* **Parasitologia Humana**. 13. ed. rev. [S. l.]: Atheneu, 2016. 616 p. ISBN 8538807153.

PLATT, LR; ESTÍVARIZ, CF; SUTTER, RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 210, ed. 1, p. S380-9, 2014. DOI <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu184>. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/210/suppl_1/S380/2194388. Acesso em: 8 dez. 2020.

POLAGE, CR; PETTI, CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, v. 43, ed. 12, p. 1578–1579, 2006. DOI 10.1086 / 509581. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/43/12/1578/278238>. Acesso em: 6 dez. 2020.

PÖNKÄ, A; PETTERSSON, T. The incidence and aetiology of central nervous system infections in Helsinki in 1980. **Acta Neurologica Scandinavica**, US National Library of Medicine, v. 66, ed. 5, p. 529-35, 1982. DOI 10.1111/j.1600-0404.1982.tb03139.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7148395/>. Acesso em: 10 dez. 2020.

RADHAKRISHNAN, K *et al.* Central nervous system infections in Benghazi, Libya: experience from a community-based adult medical neurology set-up. **The Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, US National Library of Medicine, v. 90, ed. 3, p. 123-6, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3586092/>. Acesso em: 3 dez. 2020.

RANTAKALLIO, P; LESKINEN, M; VON WENDT, L. Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12,000 children. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, US National Library of Medicine, v. 18, ed. 4, p. 287-94, 1986. DOI 10.3109 / 00365548609032339. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3764348/>. Acesso em: 11 dez. 2020.

RAUTONEN, J; KOSKINIEMI, M; VAHERI, A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, US National Library of Medicine, v. 10, ed. 6, p. 441-6, 1991. DOI 10.1097/00006454-199106000-00005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1906597/>. Acesso em: 6 dez. 2020.

RIBEIRO, IG *et al.* Meningite Viral. Secretaria de Vigilância em Saúde: Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. **Boletim Epidemiológico**, [s. l.], v. 50, p. 51-52, 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2020.

ROTBART, HA. Viral meningitis. **Seminars in Neurology**, US National Library of Medicine, v. 20, ed. 3, p. 277-92, 2000. DOI 10.1055/s-2000-9427. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051293/>. Acesso em: 2 dez. 2020.

ROUTH JA, OBERSTE S, PATEL M. Poliomyelitis. In: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. **Centers for Disease Control and Prevention**, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt12-polio.html>. Acesso em: 2 dez. 2020.

SEJVAR, J. Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. **Handbook of Clinical Neurology**, Elsevier Public Health Emergency Collection, v. 123, p. 67-87, 2014. DOI 10.1016/B978-0-444-53488-0.00003-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732278/>. Acesso em: 5 dez. 2020.

SILVEIRA, EC. Perfil das internações por encefalite viral no Brasil em 2018 por unidade da federação, sexo e faixa etária. **Revistas USP**, [s. l.], v. 53, ed. 3, 2020. DOI <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v53i3p268-274>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/165408>. Acesso em: 4 dez. 2020.

SKÖLDENBERG, B; FORSGREN, M. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, US National Library of Medicine, v. 47, p. 89-96, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3912977/>. Acesso em: 6 dez. 2020.

SMUTS, I; LAMB, GV. Viral Infections of the Central Nervous System. **Viral Infections in Children**, US National Library of Medicine, v. 5, p. 83–123, 2017. DOI 10.1007/978-3-319-54093-1_4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121290/>. Acesso em: 29 nov. 2020.

SOLOMON, T; WILLISON, H. Infectious causes of acute flaccid paralysis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, US National Library of Medicine, v. 16, ed. 5, p. 375-81, 2003. DOI 10.1097/00001432-200310000-00002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501988/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

SONNEVILLE, R *et al.* Post-infectious encephalitis in adults: Diagnosis and management. **Journal of Infection**, Elsevier Public Health Emergency Collection, v. 58, ed. 5, p. 321–328, 2009. DOI 10.1016/j.jinf.2009.02.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125543/>. Acesso em: 1 dez. 2020.

TAPIAINEN, T *et al.* Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. **Vaccine**, ScienceDirect, v. 25, ed. 31, p. 5793-5802, 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.058>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07004914?via=ihub#bib2>. Acesso em: 6 dez. 2020.

THOMPSON, C *et al.* Encephalitis in children. **Archives of Disease in Childhood**, National Library of Medicine, v. 97, ed. 2, p. 150-61, 2012. DOI 10.1136/archdischild-2011-300100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21715390/>. Acesso em: 10 dez. 2020.

TUNKEL, AR *et al.* The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, v. 47, p. 303-327, 2008. DOI <https://doi.org/10.1086/589747>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/47/3/303/313455>. Acesso em: 29 nov. 2020.

VENKATESAN, A *et al.* Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. **Clinical Infectious Diseases**, US National Library of Medicine, v. 57, ed. 8, p. 1114–1128, 2013. DOI 10.1093/cid/cit458. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783060/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

WHITLEY, RJ. Viral Encephalitis. **The New England Journal of Medicine**, NEJM Group, v. 323, p. 242-250, 1990. DOI 10.1056/NEJM199007263230406. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199007263230406?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 30 nov. 2020.

2.1.12 Apêndices

2.1.12.1 Apêndice A - CIDs relacionados às infecções virais do SNC na pesquisa.

APÊNDICE A

CIDs RELACIONADOS AS INFECÇÕES VIRAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL UTILIZADOS NA PESQUISA

- A80 - Poliomielite aguda
- A81 - Infecções por vírus atípicos do SNC
- A82 - Raiva
- A83 - Encefalite por vírus transmitidos por mosquitos
- A84 - Encefalite por vírus transmitidos por carrapatos
- A85 - Outras Encefalites
- A86 - Encefalite viral não especificada
- A87 - Meningite viral
- A88 - Outras infecções virais do SNC
- A89 - Infecções virais não especificadas
- B00.3 - Meningite por herpes
- B00.4 - Encefalite por Herpes
- B01.0 - Meningite por varicela
- B01.1 - Encefalite por varicela
- B02.0 - Encefalite por herpes zoster
- B02.1 - Meningite por herpes zoster
- B05.0 - Sarampo complicado com encefalite
- B05.1 - Sarampo complicado com meningite
- B06.0 - Rubéola com complicações neurológicas
- B26.1 - Meningite por caxumba (parotidite epidêmica)
- B26.2 - Encefalite por caxumba (parotidite epidêmica)

2.1.12. 2 Apêndice B – Formulário de Transcrição de Dados Secundários.

APÊNDICE B**FORMULÁRIO DE TRANSCRIÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS***PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ACOMETIDOS COM INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL*

Pesquisador:

Número do Prontuário:

Número do Participante:

Data:

VARIÁVEIS DO PACIENTE	
1. Tipo da infecção: (1) Encefalite viral (2) Meningite viral (3) Mielite viral (4) Meningoencefalite (5) Encefalomielite (6) Infecção viral aguda do SNC não especificada (7) Outra infecção viral aguda do SNC. Qual? _____	TIPO _
2. Idade _____	IDAD _ _
3. Sexo (1) Masculino (2) Feminino	SEXO _
4. Cor ou Raça (1) Branca (2) Parda (3) Preta (4) Amarela (5) Indígena	COR _
5. Procedência (1) Passo Fundo (2) Cidade do RS (3) Cidade em outros estados do Brasil (4) Outra. Qual? _____	PROC _
6. Tempo (dias) de internação hospitalar Data de hospitalização _____ Data de alta/transferência _____	

7. Tempo de duração dos sintomas _____	
8. Realizou coleta de LCR (1) Sim (2) Não (3) Não consta	LCR _
9. Resultado do LCR _____	
10. Realizou PCR viral (1) Sim (2) Não (3) Não consta	PCR _
11. Resultado PCR viral _____	
12. Realizou cultura viral (1) Sim (2) Não (3) Não consta	CVR _
13. Resultado cultura viral _____	
14. Realizou exame de neuroimagem (1) Sim (2) Não (3) Não consta	IMG _
15. Resultado exame de neuroimagem _____	
16. Realizou testes sorológicos? (1) Sim (2) Não (3) Não consta	SORO_
17. Resultado do teste sorológico _____	
18. Realizou outro exame diagnóstico (1) Sim, Exame de Sangue (2) Sim, Exame de Fezes (3) Sim, qual? _____ (4) Não	OEXM _
19. Resultado outro exame diagnóstico _____ Resultado outro exame diagnóstico _____	

20. Tipo viral detectado _____	
<p>21. Realizou a vacinação para Poliomielite, Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela previamente?</p> <p>(1) Sim, para todas essas. (2) Apenas para Poliomielite. (3) Apenas para Sarampo, Caxumba e Rubéola (tríplice viral). (4) Apenas para Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela (tetra viral). (5) Não realizou vacinação (6) Não consta (7) Outras _____</p>	VAC _
<p>22. Tratamento</p> <p>(1) Clínico (2) Neurocirúrgico (3) Clínico e neurocirúrgico</p>	TTO _
<p>23. Desfecho</p> <p>(1) Alta clínico-cirúrgica (2) Transferência hospitalar (3) Óbito</p>	DESF _

2.1.12.3 Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Solicitação de Dispensa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Esta pesquisa será desenvolvida por Haniel Willen Araújo Souza, discente de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação do Professor Dr. Gustavo Olszanski Acrani e coorientação do Me. Paulo Moacir Mesquita Filho.

O objetivo desse projeto é verificar a incidência das infecções virais agudas do SNC nos pacientes internados do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) nos últimos 5 anos e descrever seu perfil epidemiológico.

O presente estudo se justifica pela relevância do tema no contexto de políticas públicas de saúde, uma vez que as infecções virais agudas do SNC apresentam elevada morbimortalidade, potencial de transmissão e capacidade de ocasionar surtos, além do fato de o conhecimento epidemiológico sobre o assunto ainda ser escasso no município de Passo Fundo, RS. Os resultados desta pesquisa poderão fornecer um novo panorama em saúde para as infecções virais do SNC, principalmente para as encefalites virais, que não se enquadram nas doenças de notificação compulsória pela Vigilância Epidemiológica do município de Passo Fundo.

Os critérios de inclusão no estudo são: Pacientes de ambos os sexos e todas as idades, que foram hospitalizados com diagnóstico de quaisquer infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central. Os critérios de exclusão são: Pacientes que apresentam infecções virais do Sistema Nervoso Central (SNC) que apresentem curso subagudo ou crônico (maior que 14 dias). Pacientes com manifestações do SNC mediadas por reação autoimune pós infecção viral.

Por se tratar de uma pesquisa com prontuários, os pacientes incluídos no estudo estão submetidos ao risco de terem os dados pessoais expostos, podendo ocorrer a identificação

do(s) paciente(s). Nesse sentido, a fim de evitar que isso ocorra, as informações colhidas em prontuário serão substituídas por códigos na planilha de dados e a coleta de dados ocorrerá em lugar reservado dentro da instituição HC PF. Além disso, o pesquisador se compromete a não revelar o nome ou quaisquer outros dados que possam identificar os pacientes.

Em caso de vazamento de dados de algum paciente, o estudo será imediatamente interrompido e os demais dados coletados serão destruídos. Ademais, caso o risco venha a ser concretizado, o pesquisador responsável fará uma comunicação via e-mail utilizando o canal oficial de contato do departamento de pesquisa do hospital em que está sendo realizada a coleta dos dados sobre o ocorrido para ciência do fato.

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, transversal e descritivo, com coleta de dados secundários em prontuário no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, no período de abril de 2021 a dezembro de 2021, após a autorização de execução do projeto no Hospital e aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS.

A amostra será não probabilística, selecionada por conveniência e incluirá todos os pacientes que foram hospitalizados entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020 que se enquadram nos critérios de inclusão, sendo a amostra estimada em 200 pacientes.

As informações serão passadas para um formulário de transcrição, no qual constará como identificação do paciente apenas o número do prontuário. Os dados coletados serão codificados, com a posterior dupla digitação e elaboração de um banco de dados.

Serão coletados os seguintes dados dos prontuários: tipo da infecção (encefalite viral, meningite viral, mielite viral, meningoencefalite e encefalomielite), idade, sexo, cor/raça, procedência, tempo de internação hospitalar, tempo de duração dos sintomas, realização de coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e o seu resultado, realização da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e o seu resultado, realização do exame de cultura viral e o seu resultado, realização de exames de neuroimagem e os seus resultados, realização de testes sorológicos e o seus resultados, realização de outros exames diagnósticos e o seus resultados, o tipo de vírus detectado, a realização da vacinação para Poliomielite, Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela previamente, bem como a realização de outras vacinas, o tratamento (clínico ou neurocirúrgico) e o desfecho (alta clínico-cirúrgica, transferência hospitalar ou óbito).

Não há benefícios diretos previstos aos pacientes participantes deste estudo. Entretanto, podem-se destacar os benefícios indiretos do estudo para a população, como: conhecer o perfil epidemiológico e a real prevalência das infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central, com as encefalites virais (que carecem de estudos sobre o tema); conhecer a

prevalência das infecções virais agudas que são preveníveis com a vacinação, como a poliomielite, o que pode auxiliar na formulação de novas políticas públicas de saúde ou na readequação das existentes; o presente estudo pode servir como base para estudos posteriores e poderá ampliar os conhecimentos epidemiológicos referentes ao município de Passo Fundo, RS.

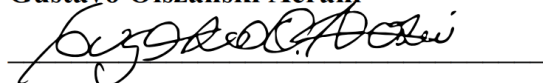
Ao final deste estudo será feita uma devolutiva à comunidade científica, que ocorrerá por meio da divulgação dos resultados (mantendo o sigilo dos dados pessoais dos participantes) em eventos e/ou publicações científicas. Os pesquisadores também farão uma devolutiva aos locais de coleta de dados através de envio dos resultados compilados na forma de artigo científico diretamente aos responsáveis pelo setor de pesquisa do referido hospital. Devido à natureza do estudo, não está prevista devolutiva direta dos achados aos participantes da pesquisa.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8 , solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas justificativas: 1) Trata-se de uma pesquisa retrospectiva com o uso de prontuários de pacientes hospitalizados por doença aguda, de modo que, em virtude da data de admissão e de alta dos pacientes ter ocorrido entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020, os pacientes que participarão da pesquisa não possuem mais vínculos com o Hospital de Clínicas de Passo Fundo (por apresentarem alta hospitalar, por realizarem transferência inter-hospitalar ou por evoluírem a óbito), não sendo possível, portanto, contatá-los para a obtenção do referido termo; 2) Em virtude da alta taxa de morbimortalidade das infecções virais agudas do SNC, em muitos casos, os pacientes já vieram a óbito; 3) Dificil localização dos pacientes ou de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital, uma vez que este não se constitui um centro médico de acompanhamento; 4) Parte dos pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone podem ter se alterado.

Passo Fundo, 09 de Março de 2021

Nome completo e legível do pesquisador responsável:

Gustavo Olszanski Acrani



Assinatura do Pesquisador Responsável

2.1.12.4 Apêndice D – Termo de Autorização e Compromisso para Uso de Dados em Arquivo.

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFFS

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO

***PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS
POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL***

Equipe de pesquisa: Haniel Willen Araújo Souza, Dr. Gustavo Olszanski Acrani, Me. Paulo Moacir Mesquita Filho.

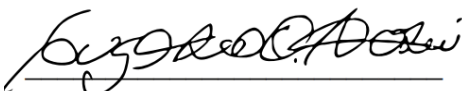
O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

1. Preservar a privacidade dos participantes cujos dados serão coletados;
2. Que as informações utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
3. Que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o participante da pesquisa.
4. Que os pesquisadores só poderão fazer uso do material de coleta de dados (prontuários) da base nas dependências da Instituição Pesquisada, sendo absolutamente vedada a saída de arquivos ou prontuários, sob qualquer forma, das dependências da Instituição.
5. Que serão respeitadas todas as normas da Resolução 466/12 e suas complementares na execução deste projeto.

Passo Fundo, 09 de Março de 2021.



Haniel Willen Araújo Souza
Orientando do projeto



Dr. Gustavo Olszanski Acrani
Orientador do projeto



Me. Paulo Moacir Mesquita Filho
Coorientador do projeto

2.1.12.5 Apêndice E – Lista expandida de CIDs relacionados às infecções virais do SNC na pesquisa.

CIDs RELACIONADOS AS INFECÇÕES VIRAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL UTILIZADOS NA PESQUISA

- CID 10 - A80** Poliomielite aguda
- CID 10 - A80.0** Poliomielite parálitica aguda, associada ao vírus vacinal
- CID 10 - A80.1** Poliomielite parálitica aguda, vírus selvagem importado
- CID 10 - A80.2** Poliomielite parálitica aguda, vírus selvagem indígena
- CID 10 - A80.3** Poliomielites parálíticas agudas, outras e não especificadas
- CID 10 - A80.4** Poliomielite aguda não-paralítica
- CID 10 - A80.9** Poliomielite aguda não especificada
- CID 10 - A81** Infecções por vírus atípicos do sistema nervoso central
- CID 10 - A81.0** Doença de Creutzfeldt-Jakob
- CID 10 - A81.1** Panencefalite esclerosante subaguda
- CID 10 - A81.2** Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- CID 10 - A81.8** Outras infecções por vírus atípicos do sistema nervoso central
- CID 10 - A81.9** Infecção não especificada do sistema nervoso central por vírus atípicos
- CID 10 - A82** Raiva
- CID 10 - A82.0** Raiva silvestre
- CID 10 - A82.1** Raiva urbana
- CID 10 - A82.9** Raiva não especificada
- CID 10 - A83** Encefalite por vírus transmitidos por mosquitos
- CID 10 - A83.0** Encefalite japonesa
- CID 10 - A83.1** Encefalite equina ocidental
- CID 10 - A83.2** Encefalite equina oriental
- CID 10 - A83.3** Encefalite de St. Louis
- CID 10 - A83.4** Encefalite australiana
- CID 10 - A83.5** Encefalite da Califórnia
- CID 10 - A83.6** Doença pelo vírus de Rocio
- CID 10 - A83.8** Outras encefalites por vírus transmitidas por mosquitos
- CID 10 - A83.9** Encefalite não especificada por vírus transmitida por mosquitos
- CID 10 - A84** Encefalite por vírus transmitido por carrapatos
- CID 10 - A84.0** Encefalite da taiga (encefalite vernoestival russa)
- CID 10 - A84.1** Encefalite da Europa Central transmitida por carrapatos
- CID 10 - A84.8** Outras encefalites por vírus transmitidas por carrapatos
- CID 10 - A84.9** Encefalite não especificada por vírus transmitida por carrapatos
- CID 10 - A85** Outras encefalites virais, não classificadas em outra parte
- CID 10 - A85.0** Encefalite por enterovírus

- CID 10 - A85.1** Encefalite por adenovírus
- CID 10 - A85.2** Encefalite por vírus transmitido por artrópodes, não especificada
- CID 10 - A85.8** Outras encefalites virais especificadas
- CID 10 - A86** Encefalite viral, não especificada
- CID 10 - A87** Meningite viral
- CID 10 - A87.0** Meningite por enterovírus
- CID 10 - A87.1** Meningite por adenovírus
- CID 10 - A87.2** Coriomeningite linfocitária
- CID 10 - A87.8** Outras meningites virais
- CID 10 - A87.9** Meningite viral não especificada
- CID 10 - A88** Outras infecções virais do sistema nervoso central não classificadas em outra parte
- CID 10 - A88.0** Febre exantemática por enterovírus (exantema de Boston)
- CID 10 - A88.1** Vertigem epidêmica
- CID 10 - A88.8** Outras infecções virais especificadas do sistema nervoso central
- CID 10 - A89** Infecções virais não especificadas do sistema nervoso central
- CID 10 - B00.3** - Meningite por herpes
- CID 10 - B00.4** - Encefalite por Herpes
- CID 10 - B01.0** - Meningite por varicela
- CID 10 - B01.1** - Encefalite por varicela
- CID 10 - B02.0** - Encefalite por herpes zoster
- CID 10 - B02.1** - Meningite por herpes zoster
- CID 10 - B05.0** - Sarampo complicado com encefalite
- CID 10 - B05.1** - Sarampo complicado com meningite
- CID 10 - B06.0** - Rubéola com complicações neurológicas
- CID 10 - B26.1** - Meningite por caxumba (parotidite epidêmica)
- CID 10 - B26.2** - Encefalite por caxumba (parotidite epidêmica)

2.1.12.6 Apêndice F – Formulário de Transcrição de Dados Secundários Atualizado.

FORMULÁRIO DE TRANSCRIÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS ATUALIZADO*PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ACOMETIDOS COM INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL*

Pesquisador:

Data:

CID: _____

Número do Participante:

Número do Prontuário:

VARIÁVEIS DO PACIENTE		
1. Tipo da infecção: (1) Encefalite viral (2) Meningite viral (3) Mielite viral (4) Meningoencefalite (5) Encefalomielite (6) Infecção viral aguda do SNC não especificada (7) Outra infecção viral aguda do SNC. Qual? _____		TIPO _
2. Idade _____ Em 2021: _____		IDAD_ _
3. Sexo (1) Masculino (2) Feminino		SEXO _
4. Cor ou Raça (1) Branca (2) Parda (3) Preta (4) Amarela (5) Indígena		COR _
5. Plano de saúde (1) SUS (2) Privado. Qual? _____ (3) Outro _____ (4) Não Consta		PLAN_
6. Procedência (1) Passo Fundo (2) Cidade do RS _____ (3) Cidade em outros estados do Brasil (4) Outra. Qual? _____		PROC _
7. Escolaridade (1) Sem instrução (2) Ensino Fundamental Incompleto (3) Ensino Fundamental Completo (4) Ensino Médio Incompleto (5) Ensino Médio Completo (6) Ensino Superior Incompleto (7) Ensino Superior Completo (8) Não Consta		ESCO_
8. Tempo (dias) de internação hospitalar Data de hospitalização _____ Data de alta/transferência _____		TINT ---

9. Tempo (dias) de duração dos sintomas _____	TSIN ---
10. Tempo (dias) decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento _____	TSAT ---
11. Sinais e Sintomas apresentados Cefaleia (1) Sim (2) Não _____ Febre (1) Sim (2) Não _____ Vômito (1) Sim (2) Não _____ Paresia (1) Sim (2) Não .Qual _____ Plegia (1) Sim (2) Não .Qual _____ Alteração da sensibilidade (1) Sim (2) Não .Qual _____ Meningismo (1) Sim (2) Não _____ Paralisia de nervos cranianos (1) Sim (2) Não _____ Convulsão (1) Sim (2) Não _____ Déficits focais (1) Sim (2) Não _____ Reflexos patológicos (1) Sim (2) Não .Qual _____ Alteração do nível de consciência (1) Sim (2) Não .Glasgow _____ Fotofobia (1) Sim (2) Não _____ Síncope (1) Sim (2) Não _____ Aumento da pressão intracraniana (1) Sim (2) Não _____ Outros _____ Obs: _____ _____	CEF_ FEB_ VOM_ PARE_ PLEG_ ALTS_ MEN_ PARN_ CONV_ DEFC_ REFL_ ALTC_ FOTO_ SINC_ HIC_ OUTS_
12. Realizou coleta de LCR (4) Sim (2) Não (3) Não consta	LCR _
13. Resultado da primeira coleta do LCR: Aspecto _____ Glicose _____ Leucócitos _____ Proteína _____ Hemácias _____ Lactato _____ Linfócitos _____ Neutrófilos _____ VDLR _____ Outras Sorologias _____ Outros resultados _____	
14. Realizou PCR viral no LCR (1) Sim (2) Não (3) Não consta	PCR _
15. Resultado PCR viral _____	
16. Realizou Cultura de Microrganismos no LCR (1) Sim (2) Não (3) Não Consta	CMO_
17. Resultado da Cultura de Microrganismos (1) Positiva. Qual tipo? _____ (2) Negativa	RCMO_
18. Realizou Cultura Viral no LCR (3) Sim (2) Não (3) Não Consta	CVR _
19. Resultado da Cultura Viral no LCR (1) Positiva. Qual tipo? _____ (2) Negativa	RCVR_

<p>20. Realizou exame de neuroimagem</p> <p>(1) Sim, Tomografia Computadorizada _____</p> <p>(2) Sim, Ressonância Magnética _____</p> <p>(3) Sim, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética _____</p> <p>(4) Sim, Outro _____</p> <p>(5) Não</p> <p>(6) Não consta</p>	NIMG _
<p>21. Resultado exame de neuroimagem _____</p> <p>_____</p>	
<p>22. Realizou testes sorológicos sanguíneos?</p> <p>(1) Sim _____</p> <p>(2) Não</p> <p>(3) Não consta</p>	SORO_
<p>23. Resultado do teste sorológico</p> <p>_____</p>	
<p>24. Realizou outro exame diagnóstico</p> <p>Exame de Sangue (1) Sim (2) Não (3) Não Consta</p> <p>Exame de Fezes (1) Sim (2) Não (3) Não Consta</p> <p>Outro _____</p>	EXSG_ EXFZ_ OUTE_
<p>25. Resultado outro exame diagnóstico _____</p> <p>_____</p>	
<p>26. Tipo viral detectado _____</p>	
<p>27. Realizou a vacinação para Poliomielite, Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela previamente?</p> <p>(1) Sim, para todas essas.</p> <p>(2) Apenas para Poliomielite.</p> <p>(3) Apenas para Sarampo, Caxumba e Rubéola (tríplice viral).</p> <p>(4) Apenas para Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela (tetra viral).</p> <p>(5) Não realizou vacinação</p> <p>(6) Não consta</p> <p>(7) Outras _____</p>	VAC _
<p>28. Necessitou de internação em um Centro de Tratamento Intensivo?</p> <p>(1) Sim</p> <p>(2) Não</p> <p>(3) Não Consta</p>	CTI_
<p>29. Tratamento</p> <p>(1) Clínico _____</p> <p>(2) Neurocirúrgico</p> <p>(3) Clínico e neurocirúrgico</p>	TTO _
<p>30. Desfecho</p> <p>(1) Alta clínico-cirúrgica</p> <p>(2) Transferência hospitalar</p> <p>(3) Óbito</p>	DESF _

3. RELATÓRIO DE PESQUISA

O projeto de pesquisa foi desenvolvido na Disciplina de Trabalho de Curso I, no segundo semestre letivo de 2020, sob a orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani e coorientação do Me. Paulo Moacir Mesquita Filho. Ao ser concluído, o projeto foi submetido à avaliação da Coordenação de Ensino e Pesquisa Acadêmica do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF), no dia 10 de março de 2021. Para essa submissão, foi necessário o envio, por endereço eletrônico, do Projeto de Pesquisa no formato PDF, do Termo de Consentimento para o Uso de Dados e Confidencialidade assinado e do Formulário de Solicitação para Realização de Pesquisa no HCPF. No dia 25 de março de 2021, foi emitido por essa comissão o Parecer e Autorização sobre Projeto de Pesquisa, sob o protocolo nº 380PPes.

A partir do recebimento da autorização do local de pesquisa, foi possível submeter o projeto à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul. A submissão foi realizada no dia 25 de março de 2021, sendo recebido para a análise ética no dia 29 de março de 2021 pelo CEP. No dia 22 de abril de 2021, foi liberado o primeiro parecer, sendo que neste havia uma única pendência, na qual foi solicitado o envio do Instrumento de Coleta de Dados, equivocadamente ausente na primeira submissão, para a apreciação do CEP. A pendência foi enviada por meio de carta específica no dia 22 de abril de 2021, sendo respondida e aprovada no dia 27 de abril de 2021.

Após a aprovação do CEP (ANEXO A), foi realizada a finalização do processo de solicitação de pesquisa no HCPF, com o envio do restante dos documentos solicitados por endereço eletrônico, sendo estes: o Termo de Compromisso de Devolução Científica assinado em formato PDF; a Cópia da Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa juntamente com a relação de nomes dos participantes em formato PDF; a Apólice de Seguro contra acidentes pessoais com o período da aplicação da pesquisa de todos os participantes que realizarão a coleta de dados.

Assim, tendo o consentimento dos órgãos responsáveis, foi autorizada a coleta de dados. No dia 20 de maio de 2021, o HCPF enviou, por endereço eletrônico, o acesso para o sistema de coleta dos prontuários para a realização da pesquisa. No mesmo dia, foi solicitada ao setor de Tecnologia e Informação do HCPF, por endereço eletrônico, a lista com o número do prontuário dos pacientes com os CIDs selecionados da pesquisa (APÊNDICE A), compreendendo o período de 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020. Para evitar a perda de amostra, foi enviada a lista dos CIDs expandida (com os subitens que não constaram

no projeto original) (APÊNDICE E).

No dia 25 de maio de 2021, a lista com os pacientes foi recebida, contendo uma amostra de 129 pacientes hospitalizados com os CIDs da pesquisa no período determinado. No dia 20 de maio de 2021, foi enviado um e-mail solicitando os dados para o acesso digital ao sistema de prontuários do HCPF para iniciar a coleta. O acesso foi fornecido no mesmo dia e a coleta de dados foi iniciada no dia 14 de junho de 2021.

Após o início da coleta, foi observado a necessidade de readaptação da Ficha de Coleta de Dados, sendo adaptadas as variáveis “Resultado da Primeira Coleta do LCR”, “Realizou exame de neuroimagem” e “Realizou testes sorológicos sanguíneos” e sendo adicionadas as variáveis “Plano de Saúde”, “Escolaridade”, “Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento”, “Sinais e Sintomas apresentados”, “Realização de Cultura de Microrganismos”, “Resultado da Cultura de Microrganismos” e “Necessitou de internação em um Centro de Tratamento Intensivo”. A ficha atualizada da coleta de dados está no APÊNDICE F.

Analisando todas as evoluções da internação dos prontuários eletrônicos da pesquisa, dos 129 pacientes com IVASNC fornecidos pelo Setor de TI do HCPF, foram excluídos 48 participantes devido as seguintes situações: Não correspondência do CID em que o paciente foi internado com a doença que constava em prontuário eletrônico; Prontuários eletrônicos incompletos; Pacientes que não preenchiam o critérios de estudo da pesquisa, os quais apresentavam outras doenças que não infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central. Ao final da coleta, a amostra final foi composta por um total de 81 pacientes.

O objetivo específico “Averiguar a existência de casos confirmados de doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central que são preveníveis com a vacinação nos pacientes hospitalizados” não foi possível de ser alcançado, apesar de se ter encontrado um caso de Mielite viral. Tal impossibilidade ocorreu pois não foi possível relacionar o quadro existente com o status vacinal do paciente ou o tipo viral da doença, ambos por falta de dados em prontuário.

Foram adicionados dois objetivos específicos da pesquisa no decorrer do projeto: “Identificar a prevalência das Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central em relação as Infecções Gerais do Sistema Nervoso Central nos pacientes hospitalizados” e “Descrever o perfil clínico e o padrão liquórico das Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central”.

A verificação do preenchimento correto das fichas, assim como a dupla digitação para elaboração do banco de dados, foi realizada pelo acadêmico autor e por um voluntário

treinado para essa análise. Por meio do programa EpiData (distribuição livre), foi realizada a validação da dupla digitação, sendo corrigidas as divergências apontadas pelo programa logo em seguida.

A análise estatística com o PSPP (distribuição livre) foi realizada utilizando o banco de dados das Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC) e subdividindo este em outros 3 bancos de dados: Meningites Virais, Encefalites Virais, Meningoencefalites Virais. Dessa maneira, foi possível realizar analisar o perfil clínico-epidemiológico das IVASNC e analisar de forma separada o perfil clínico-epidemiológico das Meningites Virais, Encefalites Virais, Meningoencefalites, uma vez que essas doenças apresentaram mais relevância pelo tamanho da amostra

Ao finalizar a análise e o processamento dos dados, foi dado início a elaboração do artigo científico. Ademais, a redação do texto foi estruturada conforme as normas da Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria (Brazilian Journal of Neurology and Psychiatry)(ANEXO B), sendo submetido após a aprovação da banca de avaliação do projeto. O presente trabalho será apresentado no dia 30 de novembro de 2021.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

ARTIGO ORIGINAL

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH ACUTE VIRAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Haniel Willen Araújo Souza¹, Paulo Moacir Mesquita Filho², Gustavo Olszanski Acrani³

1. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo.

2. Médico Neurocirurgião do Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Especialização em Cirurgia de Base de Crânio pela Universidade de Tübingen e Especialista em Cirurgia Endoscópica de Base de Crânio pela Universidade do Estado de Ohio. Mestrado em Neurocirurgia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

3. Professor Adjunto da Universidade Federal da Fronteira Sul. Mestrado e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade de São Paulo. Pós doutorado nas Universidades de St. Andrews e de Glasgow.

Os autores desse trabalho não possuem nenhum conflito de interesse.

RESUMO:

As Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC) são importantes causas de internação hospitalar. Em geral, podem se subdividir em Encefalites, Meningites e Mielites, quando acometem segmentos do Sistema Nervoso Central isoladamente, e Meningoencefalites e Encefalomielites, quando segmentos são associados. O objetivo desta pesquisa foi verificar a prevalência e a incidência das IVASNC nos pacientes hospitalizados e descrever seu perfil clínico-epidemiológico. Trata-se de um estudo transversal e descritivo, realizado em um hospital terciário, com coleta de dados em prontuário. A amostra foi não probabilística, selecionada por conveniência, e incluiu todos os pacientes que foram hospitalizados com os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) correspondentes as IVASNC entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020. Foi realizada análise descritiva com o cálculo das medidas de tendência central, das medidas de dispersão e da distribuição das frequências absolutas e relativas. A amostra das IVASNC foi de 81 pacientes, sendo que a maior incidência dessas foi no ano de 2016, com 112,0 casos/100.000 hospitalizados, e a menor foi no ano de 2018, com 51,3 casos/100.000 hospitalizados. Dentre as IVASNC, as Meningites Virais foram as mais prevalentes (40,8%), assim como a população do sexo masculino (58,0%), a cor branca (98,7%) e a faixa etária adulta jovem (39,5%). A cefaleia foi o sintoma mais prevalente (67,9%) das IVASNC.

Conclui-se que a existe um aumento das incidências das IVASNC nos últimos 5 anos e que a tendência destas é regredir com os avanços diagnósticos e terapêuticos.

Palavras-chave: Epidemiologia, Incidência, Infecções Virais do Sistema Nervoso Central, Encefalite Viral, Meningite Viral.

ABSTRACT:

The Acute Viral Infections of the Central Nervous System (AVICNS) are important causes of hospitalization. In general, they can be subdivided into Encephalitis, Meningitis and Myelitis, when they affect segments of the Central Nervous System separately, and Meningoencephalitis and Encephalomyelitis, when segments are associated. The objective of this research was to verify the prevalence and incidence of AVICNS in hospitalized patients and to describe their clinical-epidemiological profile. This is a cross-sectional and descriptive study, carried out in a tertiary hospital, with data collection from medical records. The sample was non-probabilistic, selected by convenience, and included all patients who were hospitalized with the International Classification of Diseases (ICD-10) codes corresponding to AVICNS between January 1, 2016 to December 31, 2020. Descriptive analysis was performed with the calculation of measures of central tendency, measures of dispersion, and the distribution of absolute and relative frequencies. The sample of AVICNS was 81 patients, and the highest incidence of these was in the year 2016, with 112.0 cases/100,000 hospitalized patients, and the lowest was in the year 2018, with 51.3 cases/100,000 hospitalized patients. Among the AVICNS, Viral Meningitis was the most prevalent (40.8%), as was the male population (58.0%), white color (98.7%), and young adult age group (39.5%). Headache was the most prevalent symptom (67.9%) of AVICNS. We conclude that the incidence of AVICNS has increased in the last 5 years and that the tendency is to decrease with diagnostic and therapeutic advances.

Keywords: Epidemiology, Incidence, Central Nervous System Viral Infections, Viral Encephalitis, Viral Meningitis.

INTRODUÇÃO

As Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC) compreendem um grupo de infecções que, embora majoritariamente autolimitadas, constituem-se como importante problema de saúde pública no Brasil, uma vez que são significativas causas de hospitalização pela alta morbimortalidade⁽¹⁾. A infecção viral pode ser classificada em caráter

agudo, subagudo, crônico e pós infeccioso. A fase aguda corresponde ao período após a infecção em que as manifestações clínicas são mais marcantes, compreendendo um intervalo de tempo de aproximadamente duas a três semanas após o início dos sintomas⁽²⁾.

A classificação das infecções virais do Sistema Nervoso Central (SNC) se dá quanto ao local da entrada dos patógenos e o determinado sítio anatômico da inflamação. Assim, denomina-se meningite quando há inflamação das meninges, encefalite quando há inflamação do cérebro e mielite quando há inflamação da medula espinal. Caso exista uma combinação de locais acometidos, se utilizam os termos meningoencefalite, quando acomete simultaneamente as meninges e o encéfalo, e encefalomielite, quando apenas o encéfalo e a medula espinal são envolvidos⁽³⁾.

A Encefalite viral é definida atualmente como a inflamação do parênquima cerebral, associada à disfunção neurológica⁽⁴⁾. O quadro clínico é caracterizado por um estado mental alterado, convulsões, sinais neurológicos focais e outras manifestações associadas, como febre, náuseas, vômitos e cefaleia⁽⁵⁾. A incidência mundial dessa doença é de 1 a 6 casos/100.000 pessoas por ano, de modo que a maioria dos estudos considera a maior incidência entre as crianças e adolescentes, variando de 1 a 16 casos/100.000 habitantes por ano⁽⁶⁾.

A Meningite asséptica corresponde a uma síndrome clínica de início agudo, caracterizada por inflamação meníngea quando a cultura bacteriana de rotina no líquido cefalorraquidiano (LCR) é negativa, em um paciente que não recebeu antibióticos antes da punção lombar⁽⁷⁾. Pelo fato de a causa mais comum de meningite asséptica ser viral, na prática, muitas vezes o termo meningite viral e meningite asséptica são usados como sinônimos⁽⁷⁾.

O curso da doença é relativamente benigno e o quadro clínico das meningites assépticas virais se apresenta com o início abrupto de febre, sinais meníngeos e cefaleia, incluindo rigidez de nuca, náuseas, vômitos, foto ou fonofobia⁽⁷⁾. A meningite pode ocasionar surtos importantes, sendo uma doença de notificação compulsória no Brasil⁽⁸⁾. A incidência das meningites virais no Brasil varia entre 3,5 e 8,2 casos/100.000 habitantes⁽¹⁴⁾.

A Mielite viral é a inflamação da medula espinhal e se manifestada por fraqueza, disfunção da bexiga, paralisia flácida e redução ou ausência de reflexos, podendo ter etiologias infecciosas e não infecciosas⁽⁹⁾. A mielite anterior é a causa mais comum de paralisia flácida aguda no mundo e tem o poliovírus como o principal agente etiológico, de modo que o termo “poliomielite” se tornou sinônimo da síndrome^(6,9). A poliomielite é uma

doença de alta morbidade, que atualmente é prevenida com a vacinação, sendo que ainda se observam alguns casos, apesar dos esforços para erradicação da doença⁽⁶⁾.

Nesse contexto, torna-se de fundamental importância o novo panorama fornecido por esta pesquisa, principalmente no contexto de elaboração de políticas públicas de saúde, uma vez que carecem de estudos sobre o tema, além do fato de determinadas doenças do SNC como as Encefalites virais não se enquadrarem nas doenças de notificação compulsória pela Vigilância Epidemiológica tanto do município de Passo Fundo quanto em outras diversas cidades do Brasil⁽⁸⁾.

Posto isso, o presente estudo objetiva identificar a incidência das IVASNC nos pacientes hospitalizados, a prevalência das IVASNC em relação as Infecções Gerais do SNC e estabelecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes hospitalizados acometidos IVASNC.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e descritivo realizado no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF), Rio Grande do Sul, com pacientes diagnosticados com IVASNC, realizado no período de abril a dezembro de 2021. A amostra foi não probabilística, selecionada por conveniência e incluiu todos os pacientes que foram internados entre 1º de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2020 no referido hospital, com os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): A80, A80.0, A80.1, A80.2, A80.3, A80.4, A80.9, A81, A81.0, A81.1, A81.2, A81.8, A81.9, A82, A82.0, A82.1, A82.9, A83, A83.0, A83.1, A83.2, A83.3, A83.4, A83.5, A83.6, A83.8, A83.9, A84, A84.0, A84.1, A84.8, A84.9, A85, A85.0, A85.1, A85.2, A85.8, A86, A87, A87.0, A87.1, A87.2, A87.8, A87.9, A88, A88.0, A88.1, A88.8, A89, B00.3, B00.4, B01.0, B02.0, B02.1, B05.0, B05.1, B06.0, B26.1, B26.2.

Os critérios de inclusão da pesquisa foram: Pacientes de ambos os sexos e todas as idades, que foram hospitalizados com diagnóstico de quaisquer IVASNC. Os critérios de exclusão foram: Pacientes que apresentam IVASNC com curso subagudo ou crônico; pacientes com manifestações do SNC mediadas por reação autoimune pós infecção viral; prontuários eletrônicos incompletos que impossibilitem a coleta de dados.

A relação dos prontuários foi obtida por meio de uma lista de pacientes enviada pelo Setor de Tecnologia da Informação do HCPF, de acordo com os CIDs correspondentes da pesquisa. Também foram disponibilizadas as listas com o número total de internações hospitalares por ano e com o número de internações por Infecções Gerais do Sistema Nervoso

Central (IGSNC) por ano, referentes ao período entre 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020. Para obtenção do número total de internações de IGSNC, foi somado o total de IVASNC ao número de pacientes que foram internados com os seguintes códigos do CID-10: A06.6, A17, A17.0, A17.8, A20.3, A32.1, A39.0, A50.4, A52.1, A52.2, A52.3, B22.0, B37.5, B38.4, B43.1, B45.1, B46.1, B50.0, B57.4, B58.2, B60.1, B60.2, B69.0, G00, G00.0, G00.1, G00.2, G00.3, G00.8, G00.9, G01, G02, G02.1, G02.8, G04.2, G05.0, G05.2, G05.8, G030, G032, G39, G049.

Foi realizado o cálculo da incidência anual de todas as IVASNC, que incluem as Encefalites Virais, Meningites Virais, Meningoencefalites Virais, Encefalomiélites Virais, Miélites Virais e as Infecções virais do SNC não especificadas, utilizando a fórmula descrita abaixo.

$$\text{Incidência das IVASNC em 2016-2020} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos (por ano)} \times 100.000}{\text{População hospitalizada-ano}}$$

Foi realizado o cálculo da Prevalência(P) das Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC) em relação às Infecções Gerais do Sistema Nervoso Central (IGSNC) nos pacientes hospitalizados, utilizando a fórmula descrita abaixo.

$$P = \frac{\text{N}^\circ \text{ de IVASNC no período (2016-2020)} \times 100}{\text{N}^\circ \text{ de IGSNC no período (2016-2020)}}$$

Ademais, coletaram-se dados sobre tipo da infecção (Encefalite viral, Meningite viral, Miélite viral, Meningoencefalite viral, Encefalomiélite viral e Infecção viral aguda do SNC não especificada), sexo, cor, plano de saúde (Sistema Único de Saúde - SUS, privado, outro), procedência, escolaridade, ano da hospitalização, realização de exames de neuroimagem (tipo de abordagem do exame e os seus resultados), realização de testes sorológicos sanguíneos e o seus resultados, idade(em anos completos), tempo de hospitalização (em dias completos), tempo de duração dos sintomas (em dias completos), tempo entre o início dos sintomas e o atendimento (em dias completos), necessidade de internação em Centro de Tratamento Intensivo (CTI), tratamento, desfecho (alta, transferência hospitalar ou óbito).

Também foram coletados os sinais e sintomas apresentados, a realização de coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR), o resultado da primeira coleta de LCR, aspecto do LCR, glicorraquia, proteinorraquia, hemácias no LCR, leucócitos no LCR, linfomononucleares no

LCR, neutrófilos no LCR, VDRL no LCR, outras sorologias no LCR e resultados, valor do HGT na hora da punção lombar, realização de cultura de microrganismos no LCR e seu resultado, realização da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e o seu resultado, realização do exame de cultura viral no LCR e o seu resultado, o tipo de vírus detectado.

A título de categorização dos dados, foi considerado “infantojuvenil” os pacientes que apresentam idade igual ou menor que 17 anos, “adulto jovem” dos 18 aos 39 anos, “adulto velho” dos 40 aos 59 anos, “idoso jovem” dos 60 aos 79 anos e “idoso senil” quando igual ou acima de 80 anos. Os pacientes que apresentaram até um ano de idade foram considerados como tendo 1 ano completo. Os pacientes com o tempo entre os sintomas e o atendimento com duração menor que 1 dia completo, foram considerados como tendo um 1 dia completo. A diferenciação entre as Encefalites virais e Meningoencefalites virais foi realizada conforme as informações descritas em prontuários pelos especialistas que atenderam os pacientes.

Os dados foram coletados em prontuário eletrônico e transcritos para uma ficha de coleta, sendo posteriormente transferidos para um banco de dados por dupla digitação, por intermédio do programa EpiData® versão 3.1, de distribuição livre. Posteriormente, a análise estatística consistiu em medidas descritivas (distribuição absoluta e relativa das frequências das variáveis categóricas, de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas), utilizando o programa PSPP®, software de distribuição livre.

Obedecendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP-UFFS), sob Parecer 4.671.733.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 81 indivíduos. A incidência das IVASNC nos pacientes hospitalizados no período do estudo está destacada na Tabela 1. A maior incidência das IVASNC foi no ano de 2016, com 112,0 casos/100.000 hospitalizados, e a menor foi no ano de 2018, com 51,3 casos/100.000 hospitalizados. Em relação as Encefalites Virais, a maior incidência ocorreu no ano de 2019, com 29,2 casos/100.000 hospitalizados. As Meningites Virais apresentaram a maior incidência no ano de 2016, com 44,8 casos/100.000 hospitalizados. As Meningoencefalites virais, por sua vez, apresentam a maior incidência no ano de 2016, com 16,8 casos/100.000 hospitalizados.

Tabela 1. Incidência (por 100.000 hospitalizados) das Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC) nos pacientes internados em um hospital terciário. Passo Fundo, RS, 2016-2020.

Variáveis	n	Incidência/10 ⁵
IVASNC (n=81)		
2016	20	112,0
2017	21	110,7
2018	10	51,3
2019	16	77,8
2020	14	78,8
Encefalites virais (n=15)		
2016	3	16,8
2017	2	10,5
2018	1	5,1
2019	6	29,2
2020	3	16,8
Meningites virais (n=33)		
2016	8	44,8
2017	7	36,9
2018	5	25,6
2019	6	29,2
2020	7	39,4
Meningoencefalites virais (n=8)		
2016	3	16,8
2017	3	15,8
2018	0	-
2019	1	4,8
2020	1	5,6
Mielites virais (n=1)		
2017	1	5,2

O total de internações no hospital terciário do presente estudo por todas as causas (por ano) é descrito a seguir. No ano de 2016, foram registradas 17.852 internações. No ano de 2017, 18.969 internações. No ano de 2018, 19.476 internações. No ano de 2019, 20.540 internações. No ano de 2020, 17.763 internações. O total de hospitalizações no período de 2016 a 2020 foi de 94.600.

As Infecções Gerais do Sistema Nervoso Central (IGSNC), no período da pesquisa, totalizaram 163 pacientes. Em relação a Prevalência, as Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC) representaram 49,6% das IGSNC, ocorridas no HCPF no período 2016 a 2020. As Meningites virais apresentaram a segunda maior prevalência, correspondendo a 20,2%, sendo seguida pelas Encefalites virais (9,2%), Meningoencefalites virais (4,9%) e as Mielites virais (0,6%).

A caracterização da amostra de pacientes hospitalizados acometidos por IVASNC se encontra na Tabela 2. Em relação ao tipo da infecção, as Meningites virais foram as mais prevalentes (40,8%). Não foram encontrados casos de Encefalomyelites virais. Os pacientes são compostos, majoritariamente, pelo sexo masculino (58,0%) e de cor branca (98,7%). Um

total de 72,8% dos indivíduos apresentava o SUS como plano de saúde e cerca de 55,5% é procedente de Passo Fundo.

A maior parcela dos pacientes realizou apenas Tomografia Computadorizada (TC) (48,1%) como exame de neuroimagem. Observou-se que 93,2% das neuroimagens abordaram apenas o Crânio. Cerca de 13,5% apresentaram sinais radiológicos sugestivos de Encefalite, com áreas de hipersinal visualizado em T2/FLAIR na Ressonância Magnética(RM) na região insular e em lobo temporal, e 1,3% dos casos apresentaram sinais compatíveis com Mielite, com hipersinal centromedular da região de C3 a C7. Constatou-se que 13,3% dos casos de Encefalite viral apresentaram sinais compatíveis com Cerebrite viral, com hipersinal em T2/FLAIR em região cerebelar.

Em relação aos testes sanguíneos, foram consideradas as sorologias para HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV 1 e 2 para a maioria dos pacientes, e os testes para HTLV 1 e 2, CMV em alguns casos. Observou-se que 84,4% das sorologias resultaram em Não Reagentes e 9,8% foram reagentes apenas para HIV.

Tabela 2. Caracterização de uma amostra de pacientes hospitalizados acometidos por IVASNC em um hospital terciário. Passo Fundo, RS, 2016-2020. (n=81).

Variáveis	n	%
Tipo da infecção		
Encefalite viral	15	18,5
Meningite viral	33	40,8
Mielite viral	1	1,2
Meningoencefalite viral	8	9,9
Encefalomielite viral	0	0
Infecção viral aguda do SNC não especificada	24	29,6
Sexo		
Masculino	47	58,0
Feminino	34	42,0
Cor		
Branco	80	98,7
Pardo	0	0
Preta	1	1,3
Amarelo	0	0
Indígena	0	0
Plano de Saúde		
SUS	59	72,8
Privado	18	22,3
Outro	4	4,9
Procedência		
Passo Fundo	45	55,5
Cidade do Rio Grande do Sul	36	44,5
Escolaridade (n= 38)		
Sem instrução	3	7,9
Ensino Fundamental Incompleto	10	26,3
Ensino Fundamental Completo	3	7,9
Ensino Médio Incompleto	6	15,8
Ensino Médio Completo	10	26,3
Ensino Superior Incompleto	2	5,3
Ensino Superior Completo	4	10,5

Ano da hospitalização		
2016	20	24,7
2017	21	25,9
2018	10	12,3
2019	16	19,8
2020	14	17,3
Exame de neuroimagem		
Tomografia Computadorizada (TC)	39	48,1
Ressonância Magnética (RM)	10	12,4
TC e RM	25	30,9
Não realizado/Não consta	7	8,6
Abordagem do exame de neuroimagem (n=74)		
Crânio	69	93,2
Neuroeixo	5	6,8
Resultado do exame de neuroimagem (n=74)		
Sem alterações	63	85,2
Sinais compatíveis com Encefalite	10	13,5
Sinais compatíveis com Mielite	1	1,3
Testes sorológicos sanguíneos (n=51)		
Reagente apenas para HIV	5	9,8
Reagente para VDRL	2	3,9
Reagente para HIV e VDRL	1	1,9
Não reagente	43	84,4

A caracterização comparativa da amostra de pacientes hospitalizados acometidos por IVASNC se encontra na Tabela 3. A maior parcela dos pacientes internados por IVASNC eram adultos jovens (39,5%), sendo que a média de idade foi de 36,3 anos ($\pm 21,8$), variando de 10 meses a 90 anos. Já a faixa etária mais prevalente dos pacientes com Meningites Virais foi a dos adultos jovens (54,5%), sendo que a média de idade foi de 29,1 anos ($\pm 15,9$), variando de 3 a 75 anos. No que tange às Encefalites Virais, a faixa etária mais acometida foi a Idosa jovem (33,3%), sendo que a média de idade foi de 52,2 anos ($\pm 25,3$), variando de 7 a 86 anos. A faixa etária dos pacientes com Meningoencefalites virais apresentou um pico duplo de prevalência, nos adultos jovens (37,5%) e nos adultos velhos (37,5%), sendo a média de idade de 40,7 anos ($\pm 21,7$), variando de 17 a 82 anos.

Observou-se, nas IVASNC, um tempo de hospitalização de até 9 dias (54,3%) e um tempo de duração dos sintomas de 3 a 10 dias (60,4%). Um total de 84,8% dos pacientes com Meningites virais apresentou um tempo entre o início dos sintomas e o atendimento menor ou igual a 5 dias. Cerca de 20% dos pacientes acometidos por Encefalites virais e 25% dos acometidos por Meningoencefalites virais necessitaram de internação em um Centro de Tratamento Intensivo (CTI). No que tange ao tratamento, 87,8% dos pacientes com Meningites Virais foram submetidos ao tratamento clínico sintomático e 86,7% dos acometidos por Encefalites foram submetidos ao tratamento com Aciclovir. O outro tratamento descrito das IVASNC (1,2%) foi a Pulsoterapia com Corticosteroide associado ao Aciclovir. A maior mortalidade foi observada nas Meningoencefalites Virais (25%).

Tabela 3. Caracterização de uma amostra de pacientes hospitalizados acometidos por IVASNC, Meningites Virais, Encefalites Virais e Meningoencefalites Virais em um hospital terciário. Passo Fundo, RS, 2016-2020.

Variáveis	IVASNC (n=81)		Meningite (n=33)		Encefalite (n=15)		Meningoencefalite (n=8)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Idade								
≤17	18	22,2	9	27,3	1	6,7	1	12,5
18-39	32	39,5	18	54,5	3	20,0	3	37,5
40-59	17	21,0	4	12,1	4	26,6	3	37,5
60-79	10	12,4	2	6,1	5	33,3	0	0
≥ 80	4	4,9	-	-	2	13,4	1	12,5
Tempo de hospitalização								
Até 9	44	54,3	25	75,7	1	6,7	4	50,0
10-19	26	32,2	7	21,3	8	53,3	3	37,5
20-29	8	9,8	-	-	4	26,7	1	12,5
≥30	3	3,7	4	3,0	2	13,3	-	-
Tempo de duração dos sinais e sintomas								
3-10	49	60,4	30	90,9	1	6,6	2	25,0
11-20	25	30,9	3	9,1	10	66,7	5	62,5
21-30	7	8,7	-	-	4	26,7	1	12,5
Tempo entre o início dos sintomas e o atendimento								
≤5	62	76,5	28	84,8	11	73,3	4	50,0
6-10	16	19,7	5	15,2	3	20,0	2	25,0
11-15	3	3,8	-	-	1	6,7	2	25,0
Necessitou de internação em Centro de Tratamento Intensivo								
Sim	10	12,3	1	3,1	3	20,0	2	25,0
Não	71	87,7	32	96,9	12	80,0	6	75,0
Tratamento								
Suporte Clínico	48	59,3	29	87,8	2	13,3	1	12,5
Aciclovir	30	37,1	4	12,2	13	86,7	6	75,0
Fanciclovir	1	1,2	-	-	-	-	1	12,5
Ganciclovir	1	1,2	-	-	-	-	-	-
Outro	1	1,2	-	-	-	-	-	-
Desfecho								
Alta	73	90,1	31	94,0	13	86,6	6	75,0
Transferência hospitalar	3	3,7	1	3,0	1	6,7	0	0
Óbito	5	6,2	1	3,0	1	6,7	2	25,0

A prevalência de cada sinal e sintoma é demonstrada na Tabela 4. A Cefaleia foi o sintoma mais prevalente nos pacientes com IVASNC (67,9%) e Meningites virais (87,8%). A alteração de Nível de Consciência foi um dos principais sintomas da Encefalite viral (53,3%) e o principal da Meningoencefalite viral (75%).

Em relação aos Outros Sintomas das IVASNC (59,2%), podem se destacar tontura, vertigem, mal estar, tremor de extremidades, fotofobia, fonofobia, afasia, prostração, sonolência, história prévia de faringoamigdalite, lesões vesiculares na pele sugestivas de infecção pelo vírus Varicela-Zóster(VZV), catatonía, espasmos hemifaciais, otalgia, disartria, tosse, alteração de comportamento, inapetência, zumbido, alteração de motilidade intestinal e

dor em tórax, região lombar ou abdominal associada. Em relação aos Outros Sintomas das Encefalites virais (80%) e das Meningoencefalites virais (75%), podem-se destacar a presença de lesões vesiculares na pele sugestivas de infecção pelo vírus varicela-zóster, correspondendo a 13,3% e 12,5%, respectivamente.

Tabela 4. Caracterização dos sinais e sintomas de uma amostra de pacientes hospitalizados acometidos por IVASNC, Meningites Virais, Encefalites Virais e Meningoencefalites Virais em um hospital terciário. Passo Fundo, RS, 2016-2020.

Variáveis	IVASNC (n=81)		Meningite (n=33)		Encefalite (n=15)		Meningoencefalite (n=8)	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Cefaleia	55	67,9	29	87,8	8	53,3	4	50
Febre	36	44,4	16	48,4	6	40	4	50
Vômito	24	29,6	12	36,3	3	20	2	25
Alteração de Nível de Consciência	23	28,4	3	9,0	8	53,3	6	75
Náusea	19	23,4	11	33,3	4	26,6	2	25
Meningismo	17	20,9	8	24,2	3	20	1	12,5
Confusão Mental	13	16,0	2	6,0	4	26,6	2	25
Cervicalgia	11	13,5	9	27,2	1	6,6	-	-
Convulsão	10	12,3	1	3,0	3	20	4	50
Paresia	10	12,3	2	6,0	2	13,3	2	25
Agitação Psicomotora	7	8,6	-	-	3	20	2	25
Alterações visuais	7	8,6	1	3,0	3	20	1	12,5
Ataxia	6	7,4	-	-	4	26,6	-	-
Alteração de Sensibilidade	5	6,1	-	-	2	13,3	-	-
Reflexos Patológicos	4	4,9	1	3,0	1	6,6	-	-
Síncope	3	3,7	2	6,0	1	6,6	-	-
Paralisia de Nervos Cranianos	3	3,7	1	3,0	1	6,6	-	-
Plegia	1	1,2	-	-	-	-	-	-
Outros Sintomas	48	59,2	17	51,5	12	80	6	75

No que tange às IVASNC, a coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) foi realizada em 79 pacientes. Destes, o padrão da primeira coleta do LCR pós centrifugação se apresentou majoritariamente de aspecto límpido e incolor (94,9%), glicorraquia entre 50 e 99mg/dl (68,3%), com relação percentual entre a glicorraquia e o HGT da hora da punção entre 50 e 87% em 51,6% dos indivíduos (n=31). A média da glicorraquia foi de 63,5mg/dl ($\pm 39,1$), variando de 9 a 292mg/dl. A proteinorraquia mais prevalente foi a menor ou igual a 49mg/dl (40,5%), com a média igual a 87,4md/dl ($\pm 101,5$), variando de 4 a 623md/dl.

Também se destaca, de maneira majoritária no LCR das IVASNC, os leucócitos entre 10 e 99 por mm^3 (30,4%), sendo que, dentre os leucócitos, a maioria dos padrões apresentava 100% de Linfomononucleares (LMN) (55,7%). A média de leucócitos no LCR foi de 171,48/ mm^3 ($\pm 268,8$), variando de 1 a 1755 leucócitos/ mm^3 . Os padrões de LMN(%) no LCR são percentualmente complementares ao padrão de Neutrófilos no LCR. A descrição dos padrões do LCR está presente na Tabela 5.

Tabela 5. Caracterização do padrão do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) em uma amostra de pacientes hospitalizados acometidos por IVASNC, Meningites Virais, Encefalites Virais e Meningoencefalites Virais em um hospital terciário. Passo Fundo, RS, 2016-2020.

Variáveis	IVASNC (n=79)		Meningite (n=33)		Encefalite (n=15)		Meningoencefalite (n=7)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Aspecto								
Límpido e Incolor	75	94,9	32	96,9	13	86,6	7	100
Límpido e Xantocrômico	4	5,1	1	3,1	2	13,4	0	0
Glicorraquia (mg/dl)								
≤49	21	26,6	10	30,3	4	26,7	2	28,6
50-99	54	68,3	22	66,6	9	60,0	5	71,4
≥100	4	5,1	1	3,1	2	13,3	0	0
Relação entre Glicorraquia e HGT(da hora da punção) (%)								
16-49	15	48,4	6	46,1	3	50	1	50
50-87	16	51,6	7	53,9	3	50	1	50
Proteinorraquia (mg/dl)								
≤49	32	40,5	13	39,3	3	20	3	42,9
50-99	31	39,2	15	45,4	4	26,7	3	42,9
100-149	7	8,9	3	9,1	3	20	1	14,2
150-299	6	7,6	1	3,1	4	26,7	-	-
≥300	3	3,8	1	3,1	1	6,6	-	-
Hemácias (mm ³)								
0-10	38	48,1	21	63,6	4	26,7	4	57,2
11-99	23	29,1	9	27,3	3	20	2	28,6
≥100	18	22,8	3	9,1	8	53,3	1	14,2
Leucócitos (mm ³)								
1-9	21	26,6	3	9,1	4	26,7	2	28,6
10-99	24	30,4	10	30,3	5	33,3	3	42,9
100-249	13	16,4	8	24,3	2	13,3	1	14,2
≥250	21	26,6	12	36,3	4	26,7	1	14,2
Linfomononucleares (%)								
≤50	7	8,9	5	15,3	1	6,6	-	-
51-99	28	35,4	15	45,4	4	26,7	3	42,8
100	44	55,7	13	39,3	10	66,7	4	57,2
Lactato (mg/dl)								
10-19,9	39	49,4	17	51,4	5	33,3	3	42,9
20-29,9	27	34,2	11	33,3	7	46,7	3	42,9
30-90	13	16,4	5	15,3	3	20,0	1	14,2

Dentre as sorologias no LCR, o VDRL foi realizado em 97,5%, com resultado “Não Reagente” em todas as dosagens, sendo que em 2,5% não constavam a realização do exame. Os pacientes que foram submetidos a dosagem de outras sorologias compreendiam 2,5%, sendo essas: pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), Adenosina Deaminase (ADA) e Bandas Oligoclonais (BOC) de Imunoglobulina G (IgG). Tais sorologias deram resultado “Não Reagente” em 100% dos casos. A Cultura de Microrganismos no LCR foi realizada em 78 pacientes, com resultado Negativo em 100% dos casos. O exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e de Cultura Viral no LCR não foram realizados. Não foi detectado nenhum Tipo Viral das Infecções Virais do Sistema Nervoso Central.

DISCUSSÃO

Em primeiro lugar, na presente pesquisa, as incidências de Encefalites Virais variam de 5,1 a 29,2 casos/100.000 hospitalizados em todas as faixas etárias. Pode-se destacar que a menor incidência do período do estudo foi no ano de 2018, com 5,1 casos/100.000 hospitalizados e a maior foi no ano de 2019, com 29,2 casos/100.000 hospitalizados, o que caracterizou um importante pico de crescimento entre 2018 e 2019.

Em uma Revisão sobre estudos de base hospitalar, a incidência mundial das Encefalites Virais entre todas as idades se apresentava de 1 a 6 casos/100.000 pessoas por ano, sendo que a maioria dos estudos sugere que a incidência seja maior entre as crianças e adolescentes, variando nesses de 1 a 16 casos/100.000 habitantes por ano. A incidência varia de localização, população estudada e diferenças nas definições dos casos e na metodologia da pesquisa, sendo que a incidência relatada nos cenários ocidentais se apresenta de 0,7 a 13,8 por 100.000 para todas as faixas etárias, sendo aproximadamente 10,5 a 13,8/100.000 em crianças e de 0,7 a 12,6/100.000 em adultos⁽⁶⁾.

No presente estudo, é importante destacar que os cálculos das incidências foram realizados em base hospitalar, isto é, tendo o número de total de hospitalizados no período como o denominador, o que superestima o valor das incidências quando comparadas a estudos de base populacional. Também é importante destacar a possibilidade de subnotificação das incidências do ano de 2020 em função da pandemia de COVID-19, visto que houve um receio da população quanto a procura por atendimento médico e uma reorganização dos serviços de saúde pelo novo panorama estabelecido⁽¹⁰⁾.

Pode-se observar que, no presente estudo, a incidência das Encefalites virais dos anos 2016 (16,8 casos/100.000), 2019 (29,2 casos/100.000) e 2020 (16,8 casos /100.000) foram mais elevadas que todas as estimativas do cenário mundial e ocidental descritas pelo referido estudo de Revisão.

Também pode-se destacar um outro estudo que menciona as faixas de incidência das Encefalites virais entre 2,8 e 10,5 por 100.000, que foram relatadas nos Estado Unidos, Suécia e Inglaterra, no ano de 2016⁽¹¹⁾. Na presente pesquisa, no ano de 2016, observa-se a taxa de incidência de cerca de 1,6 vezes mais elevada que a maior faixa de incidência do referido estudo, com uma taxa de aumento percentual de 60%.

A elevada incidência nessa pesquisa pode ser corroborada por um estudo ecológico realizado em 2018, que avaliou a taxa de internação hospitalar por Encefalite Viral no Brasil. Verificou-se o registro de 2075 internações hospitalares por essa doença em 2018, no qual a

taxa de internação hospitalar foi de 0,9 para 100.000 habitantes. O Rio Grande do Sul ficou na quinta posição, com uma taxa de 1,2 para 100.000 habitantes⁽¹²⁾.

Em relação às Meningites Virais, a epidemiologia mundial e brasileira se apresenta mais bem estruturada, visto que essa é uma Doença de Notificação Compulsória em diversos países, como no Brasil⁽⁸⁾. As estimativas de base populacional nos Estados Unidos sugeriram uma incidência geral de meningite asséptica viral de 10 casos para cada 100.000 pessoas, considerando todas as faixas etárias⁽⁶⁾. Outras estimativas, como na Finlândia, sugerem que as crianças têm maior probabilidade de desenvolver meningite asséptica, apresentando uma incidência anual de meningite viral em crianças com menos de um ano de idade de 219 casos por 100.000, de maneira que esta incidência caiu para 19 casos a cada 100.000 habitantes na faixa etária entre 1 e 4 anos de idade, e continuou a diminuir com o aumento da idade⁽¹³⁾.

No Brasil, entre os anos de 2003 e 2018, a média anual de casos de meningite viral foi de 9.722 casos/ano, com uma incidência variando entre 3,5 e 8,2 casos/100.000 habitantes e uma taxa de letalidade de 0,8%⁽¹⁴⁾. Entre o ano de 2014 e 2018, a Região Sul ficou na segunda posição com o maior número de casos, tendo a maior incidência do país no ano de 2017, com cerca de 6,5 casos/100.000 habitantes⁽¹⁴⁾.

A presente pesquisa apresentou a incidência da Meningites virais variando entre 25,6 e 44,8 casos/100.000 hospitalizados, que correspondem, respectivamente, ao ano de 2018 e 2016. Quando comparada a incidência dos EUA, a menor incidência do presente estudo é cerca de 2,5 vezes maior, com uma taxa de aumento percentual de 156%. Ademais, observou-se nesta pesquisa a incidência de 36,9 casos/100.000 no ano de 2017, o que seria, em termos comparativos, 5,6 vezes maior em relação a toda Região Sul no mesmo ano, com uma taxa de aumento percentual de 467%.

É importante salientar que a Meningite viral apresenta uma alta incidência em crianças com menos de 1 ano de idade, com tendência a diminuição da incidência à medida que a faixa etária aumenta⁽⁶⁾. No presente estudo, a faixa etária mais acometida por Meningites virais foram os adultos jovens (54,5%), seguida da faixa etária infantojuvenil, com 27,3% dos casos, o que vai em desacordo com a referida literatura.

No que tange as Mielites virais, a poliomielite é uma doença de notificação compulsória no Brasil⁽⁸⁾. Em relação ao Rio Grande do Sul, o panorama de notificação de paralisias flácidas agudas/poliomielite, no ano de 2017, foi de 23 casos/ano, com uma taxa de notificação de 1,1%⁽¹⁵⁾. No presente estudo, no ano de 2017, as Mielites virais apresentaram incidência de 5,2 casos/100.000 habitantes, não ocorrendo outras incidências entre o período de 2016 a 2020.

Em suma, é importante ressaltar que a comparação entre as incidências das IVASNC é demasiadamente complicada, uma vez que as definições de casos usadas nos diferentes estudos variam, além da maioria dos estudos refletirem as doenças endêmicas em seus respectivos países. Ademais, a Encefalite viral, na maioria dos países, não é doença de notificação compulsória, o que é outro fator que dificulta a análise⁽¹⁶⁾.

Em relação ao perfil epidemiológico das IVASNC, um estudo brasileiro retratou que o sexo masculino foi associado a um risco de 1,29 vezes maior de contrair essas doenças do que sexo feminino ($p < 0,0001$)⁽¹²⁾. Na presente pesquisa, embora não tenha sido realizado um estudo analítico, pode-se observar uma prevalência ligeiramente maior de casos entre os indivíduos do sexo masculino(58%) em relação ao feminino (42%).

No presente estudo, a cor branca foi majoritária em relação as outras(98,7%). Isso é explicado possivelmente pelo fato de o Estado do Rio Grande do Sul apresentar uma distribuição populacional distinta do resto do Brasil, com cerca de 82,3% da população de cor branca, 11,4% de cor parda, 5,9% de cor negra e 0,4% amarelos ou indígenas⁽¹⁷⁾.

Quanto à faixa etária, um estudo retratou que os indivíduos entre 1 e 4 anos apresentaram taxa de internação de 5,0 casos/100.000 habitantes, com Risco Relativo de 3,28 ($p < 0,0001$) e os pacientes com menos de 1 ano apresentaram uma taxa de 2,7/100.000, com Risco Relativo de 6,02 ($p < 0,0001$)⁽¹²⁾. Além disso, em um estudo de 2017, as taxas de incidências mais altas de infecções virais do SNC foram documentadas em bebês com menos de 1 ano de idade⁽¹⁶⁾.

Na presente pesquisa, as taxas mais altas de IVASNC ocorreram na faixa etária adulta jovem, dos 18 aos 39 anos (39,5%), seguida da faixa etária infantojuvenil, com idade menor ou igual a 17 anos completos (22,2%). Dentre essa última faixa etária, apenas 1,2% dos pacientes se apresentaram com idade igual ou menor que 1 ano de idade.

Em relação às manifestações clínicas das diferentes IVASNC, pode-se destacar que a Meningite viral apresenta curso relativamente benigno, autolimitado, e o quadro clínico se apresenta com o início abrupto de febre, sinais meníngeos e cefaleia, incluindo rigidez de nuca (meningismo), náuseas, vômitos, foto ou fonofobia⁽⁷⁾.

Em uma revisão sistemática, as manifestações clínicas mais prevalentes descritas nos estudos analisados sobre Meningite viral foram a Febre (67–100%), Cefaleia (81–100%), Vômitos (70–92%) e Meningismo (39-70%), sendo que, nos pacientes com menos de 2 anos de idade, os sintomas típicos comumente podem estar ausentes⁽⁷⁾.

No presente estudo, os sintomas mais prevalentes das meningites virais foram a Cefaleia (87,8%), a Febre (48,4%), o Vômito (36,3%) e Náusea (33,3%). A Cervicalgia e o

Meningismo vêm logo depois, com 27,2% e 24,2% respectivamente. Posto isso, evidentemente as manifestações clínicas mais prevalentes sobre Meningite viral nesse estudo vão em consonância com a literatura científica mundial.

As manifestações clínicas da Encefalite viral são distintas, variando de acordo com o agente etiológico viral envolvido, regiões afetadas do cérebro, estado imunológico, e a idade dos pacientes. Nos adultos, as manifestações clínicas envolvem alteração do estado mental, que variam de déficits leves a ausência de resposta, convulsões, agitação e déficits neurológicos focais, como paralisia de nervos cranianos, hemiparesias e reflexos patológicos⁽⁴⁾.

Em estudo desenvolvido no Canadá, dos 145 pacientes internados por Encefalite, 80% dos casos desenvolveram a clínica de febre, 78% convulsões, 78% sinais neurológicos focais e em 47% dos casos houve rebaixamento do nível de consciência⁽¹⁸⁾. No presente estudo, 53,3% apresentaram a clínica de cefaleia, 53,3% apresentaram rebaixamento do nível de consciência, 40% apresentaram a clínica de febre, 20% convulsões e até 26,6% apresentaram sinais neurológicos focais, como ataxia (26,6%), alterações visuais(20%), alteração de sensibilidade (13,3%) e parestesia (13,3%).

Já em um estudo multicêntrico de Encefalite por herpes simples em pacientes adultos, 91% dos pacientes apresentaram febre, 76% alteração do nível de consciência, 59% manifestaram distúrbios da fala, 41% alterações comportamentais e 33% convulsões⁽¹⁹⁾. De certa forma, tais estudos evidenciam a ampla variedade de sinais e sintomas nos pacientes acometidos por Encefalites virais.

Apesar de não existirem sinais patognomônicos de Encefalite ou Meningoencefalite, há pistas no exame físico que podem sugerir um diagnóstico específico. A parotidite associada a alteração do estado mental pode sugerir encefalite por caxumba, em indivíduos não vacinados para este vírus⁽²⁰⁾. Além disso, nos casos de alteração do estado mental associado à presença de vesículas agrupadas em um padrão de dermatômos, pode-se sugerir Encefalite pelo vírus varicela-zóster (VZV), apesar da ausência dessas erupções cutâneas não excluam a consideração do diagnóstico⁽²¹⁾. No presente estudo, 13,3% dos casos de Encefalites virais e 12,5% dos casos de Meningoencefalites virais apresentaram lesões vesiculares na pele sugestivas de infecção pelo VZV.

Outrossim, embora não seja diagnóstico, o exame de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) confirma a presença da doença de caráter inflamatório no SNC. Normalmente o padrão do LCR não apresenta diferenças importantes entre as distintas infecções virais agudas do SNC, como a Meningite e a Encefalite⁽²²⁾.

Em geral, o padrão dessas infecções se manifesta por contagem elevada de leucócitos, mas comumente inferior a $250/\text{mm}^3$, e uma preponderância percentual de linfócitos em relação aos neutrófilos. É importante destacar que pode haver um predomínio de neutrófilos na infecção inicial e que geralmente é substituída por maioria linfocitária em cerca de 8 horas⁽²³⁾. No presente estudo, considerando a primeira coleta do LCR, o padrão leucocitário se apresentou semelhante entre as IVASNC. A maior parcela das Meningites (63,7%), Encefalites (73,3%) e Meningoencefalites (85,7%) virais apresentaram os leucócitos abaixo de $250/\text{mm}^3$. Os padrões de LCR constaram maioria de Linfomononucleares(LMN) em todas as infecções analisadas, sendo que 100% de LMN foram majoritários nas Encefalites Virais (66,7%) e nas Meningoencefalites Virais (57,2%).

A Proteinorraquia, isto é, a concentração de proteína no LCR, normalmente se manifesta inferior a 150mg/dl ⁽²³⁾. Os achados deste estudo são semelhantes, uma vez que a maioria das Meningites (93,8%), Encefalites (66,7%) e Meningoencefalites (100%) apresentaram a Proteinorraquia inferior a 150mg/dl . A concentração normal de glicose no LCR é acima de 50% do valor da glicose sanguínea, coletada no pelo Hemoglicoteste (HGT) na hora da Punção Lombar, sendo que valores relativamente reduzidos podem ser observados em Infecções Virais Agudas do SNC pelo Herpes Simples Vírus (HSV), o Vírus da Caxumba e alguns Enterovírus⁽²⁴⁾. Nesta pesquisa, a relação entre a Glicorraquia e o HGT foi predominante entre 50 e 87% nas Meningites (53,9%), sendo que as Encefalites (50%) e Meningoencefalites (50%) apresentaram percentual igualitário.

As hemácias são normalmente ausentes em punções lombares não traumáticas, sendo a presença significativa sugestiva de HSV-1 ou de outras encefalites necrotizantes⁽²⁴⁾. Em virtude do tipo do estudo e da ausência de informações em prontuário que determinassem a ocorrência ou não de punção lombar traumática, não foi possível analisar com relevância a presença de hemácias no LCR.

Ademais, o Lactato comumente se apresenta dentro dos valores de referência (9-19 mg/dl) nas Infecções Virais do SNC⁽¹⁶⁾. Entretanto, no presente estudo, cerca de 50,6% tiveram valores maiores que 20mg/dl , divergindo do previsto pela literatura.

O presente estudo apresenta determinadas limitações. Uma vez que se trata de um estudo com prontuários eletrônicos, algumas informações são faltosas e incompletas e não se tem controle sobre a qualidade dos dados. A caracterização do que seria Encefalite viral e Meningoencefalite viral foi realizada conforme as informações descritas em prontuários pelos especialistas que atenderam os pacientes e não seguindo critérios radiológicos ou clínicos padronizados. Os sinais e sintomas apresentados na pesquisa são transcrições fieis ao descrito

em prontuário eletrônico pelos especialistas, e não foram padronizados objetivamente em sua coleta primária dos dados. Por fim, é necessário destacar que os cálculos das incidências foram realizados em base hospitalar, constituindo-se um viés que superestima o valor das incidências quando comparadas aos estudos de base populacional.

Os pontos fortes do presente estudo se dão pela escassez de dados clínico-epidemiológicos sobre as IVASNC tanto no município de Passo Fundo quanto no âmbito nacional. Existem poucos estudos sobre a epidemiologia das Encefalites virais no Brasil, em virtude de não ser uma Doença de Notificação Compulsória em todos os Estados Federativos⁽⁸⁾. Uma vez que as IVASNC são condições clínicas de baixa incidência populacional, mas de alta morbimortalidade e capacidade de ocasionar surtos, faz-se necessário compreender a sua ocorrência na população brasileira, para a possibilidade de formular políticas públicas de saúde cada vez mais eficazes.

Ademais, cabe salientar a necessidade de novos estudos sobre o assunto. As Encefalites virais, em especial, são as doenças virais agudas do SNC que mais necessitam de estudos de base populacional no Brasil atualmente.

Torna-se evidente, portanto, que existe um aumento das incidências das IVASNC em comparação a outros estudos^(6, 11, 12, 13, 14) nos últimos 5 anos e que a tendência dessas incidências é regredir na medida em que se aperfeiçoam os métodos diagnósticos e terapêuticos. Por fim, vale destacar que o presente estudo constatou a incidência das IVASNC, a prevalência dessas em relação as Infecções Gerais do Sistema Nervoso Central e evidenciou o perfil clínico-epidemiológico das IVASNC, assim como um parâmetro comparativo entre as Meningites, Encefalites e Meningoencefalites Virais.

REFERÊNCIAS

1. COSTA BK, SATO DK. Encefalite viral: uma revisão prática sobre abordagem diagnóstica e tratamento. *Jornal de Pediatria (Rio J.)* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 3];96(1):12-19. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.006>. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572020000700012&lng=en&nrm=iso.
2. NEVES DP, et al. *Parasitologia Humana*. 13th ed. [place unknown]: Atheneu; 2016. 616 p. ISBN: 8538807153.
3. DAHM T, et al. . Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 3]; DOI 10.1155 / 2016/8562805. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897715/>.
4. TUNKEL AR, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 3];47:303-327. DOI <https://doi.org/10.1086/589747>. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/47/3/303/313455>.
 5. VENKATESAN A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 3];57(8):1114-1128. DOI 10.1093/cid/cit458. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783060>.
 6. SEJVAR J. Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 3];123:67-87. DOI 10.1016/B978-0-444-53488-0.00003-1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732278/>.
 7. TAPIAINEN T, et al. Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 3];25(31):5793-5802. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.058>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07004914?via=ihub#bib2>
 8. BRASIL . Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. Ministério da Saúde [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 3]; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html
 9. SOLOMON T, WILLISON H. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Current Opinion in Infectious Diseases* [Internet]. 2003 [cited 2021 Oct 3];16(5):375-81. DOI DOI 10.1097/00001432-200310000-00002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501988/>.
 10. NASCIMENTO C, et al. Impactos no perfil epidemiológico da Dengue em meio a Pandemia da COVID-19 em Sergipe. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 3];10(5):1-6. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14544>. Available from: <file:///C:/Users/gabii/Downloads/14544-Article-190804-1-10-20210426.pdf>
 11. BRITTON PN, et al. Encephalitis in Australian children: contemporary trends in hospitalisation. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 3];101(1):51-6. DOI 10.1136/archdischild-2015-308468. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475868/>.

12. SILVEIRA EC. Perfil das internações por encefalite viral no Brasil em 2018 por unidade da federação, sexo e faixa etária. *Revistas USP* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 3];53(3) DOI <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v53i3p268-274>. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/165408>.
13. RANTAKALLIO P, LESKINEN M, VON WENDT L. Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12,000 children. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1986 [cited 2021 Oct 3];18:287-94. DOI 10.3109 / 00365548609032339. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3764348/>.
14. RIBEIRO IG, et al. Meningite Viral. Secretaria de Vigilância em Saúde: Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. *Boletim Epidemiológico* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 3];50:51-52. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf>.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe técnico campanha nacional de vacinação contra a poliomielite e contra o sarampo [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 3]; Available from: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201807/31163732-informe-tecnico-campanha-nacional-de-vacinacao-contr-a-poliomielite-e-o-sarampo-2018.pdf>.
16. SMUTS I, LAMB GV. Viral Infections of the Central Nervous System. *Viral Infections in Children* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 3];5:83-123. DOI 10.1007/978-3-319-54093-1_4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121290/>.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese dos Indicadores Sociais 2008: Uma análise das condições de vida da população brasileira. *Estudos e pesquisas* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 10]; Available from: https://web.archive.org/web/20120710024258/http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2008/indic_sociais2008.pdf
18. KOLSKI H, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1998 [cited 2021 Oct 3];26(2):398-409. DOI 10.1086/516301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502462/>.
19. RASCHILAS F, et al. . Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 3];35(3):254-60. DOI <https://doi.org/10.1086/341405>. Available

- from: <https://academic.oup.com/cid/article/35/3/254/408664>.
20. HVIID A, RUBIN S, MÜHLEMANN K. Mumps. *The Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 3];371:932-944. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60419-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60419-5/fulltext)
 21. KOSKINIEMI M, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 3];25(3):293-301. DOI 10.1016/s1386-6532(02)00020-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423693/>.
 22. FEIGIN RD, SHACKELFORD PG. Value of Repeat Lumbar Puncture in the Differential Diagnosis of Meningitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1973 [cited 2021 Oct 3];289:571-574. DOI 10.1056/NEJM197309132891108. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197309132891108?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
 23. GLASER CA, et al. Beyond Viruses: Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2006 [cited 2021 Oct 3];43(12):1565-1577. DOI <https://doi.org/10.1086/509330>. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/43/12/1565/278153>.
 24. WHITLEY RJ. Viral Encephalitis. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 1990 [cited 2021 Oct 3];323:242-250. DOI 10.1056/NEJM199007263230406. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199007263230406?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

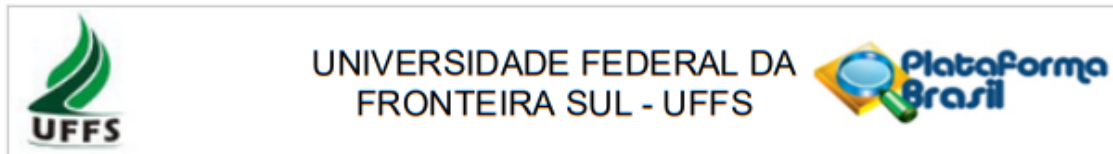
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final do trabalho, constatou-se o perfil clínico-epidemiológico das Infecções Virais Agudas do Sistema Nervoso Central (IVASNC), assim como um parâmetro comparativo entre as Meningites, Encefalites e Meningoencefalites Virais. Assim, tal estudo apresenta de maneira inédita no Brasil um delineamento comparativo entre o perfil clínico-epidemiológico das IVASNC e descreve as incidência de cada uma das IVASNC detectadas. É importante destacar que a presente pesquisa fornece um novo panorama sobre as Encefalites Virais no município de Passo Fundo, descrevendo de maneira inédita diversas características clínico-epidemiológicas locais.

Posto isso, espera-se que o presente estudo contribua com a literatura nacional e internacional, auxiliando no conhecimento das amplas características das IVASNC e servindo de base para novos estudos sobre o assunto. Por meio desses conhecimentos, podem ser formuladas políticas públicas de saúde mais eficazes para a prevenção dessas doenças infectocontagiosas, de maneira a evitar que possíveis surtos ocorram e a aperfeiçoar a visão geral do acompanhamento desses pacientes.

6. ANEXOS

6.1 ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS ACOMETIDOS POR INFECÇÕES VIRAIS AGUDAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Pesquisador: GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45013321.6.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.671.733

Apresentação do Projeto:

Trata-se de reapresentação de protocolo de pesquisa que tem carta de resposta as pendências indicadas conforme parecer nº 4.655.729.

Objetivo da Pesquisa:

Transcrição das informações do projeto:

"Objetivo Primário: Identificar a incidência das infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central nos pacientes hospitalizados."

"Objetivo Secundário: Verificar quais as infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central apresentam a maior frequência. Estabelecer o perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados acometidos por infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central. Descrever quais doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central são mais prevalentes em cada faixa etária. Averiguar a existência de casos confirmados de doenças virais agudas do Sistema Nervoso Central que são preveníveis com a vacinação nos pacientes hospitalizados."

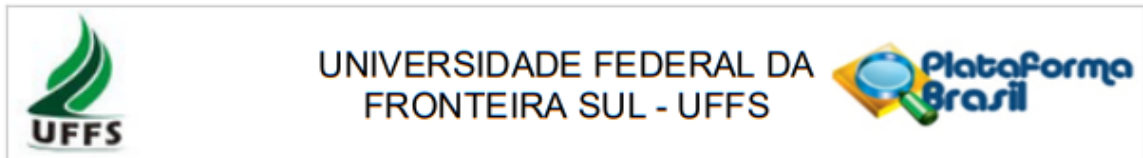
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Transcrição das informações do projeto:

TRANSCRIÇÃO – RISCOS:

"Por se tratar de uma pesquisa com prontuários, os pacientes incluídos no estudo estão

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.671.733

submetidos ao risco de terem os dados pessoais expostos, podendo ocorrer a identificação do(s) paciente(s). Nesse sentido, a fim de evitar que isso ocorra, as informações colhidas em prontuário serão substituídas por códigos na planilha de dados e a coleta de dados ocorrerá em lugar reservado dentro da instituição HCPF. Além disso, o pesquisador se compromete a não revelar o nome ou quaisquer outros dados que possam identificar os pacientes. Em caso de vazamento de dados de algum paciente, o estudo será imediatamente interrompido e os demais dados coletados serão destruídos. Ademais, caso o risco venha a ser concretizado, o pesquisador responsável fará uma comunicação via e-mail utilizando o canal oficial de contato do departamento de pesquisa do hospital em que esta sendo realizada a coleta dos dados sobre o ocorrido para ciência do fato."

TRANSCRIÇÃO – BENEFÍCIOS:

"Não há benefícios diretos previstos aos pacientes participantes deste estudo. Entretanto, podem-se destacar os benefícios indiretos do estudo para a população, como: conhecer o perfil epidemiológico e a real prevalência das infecções virais agudas do Sistema Nervoso Central, com as encefalites virais (que carecem de estudos sobre o tema); conhecer a prevalência das infecções virais agudas que são preveníveis com a vacinação, como a poliomielite, o que pode auxiliar na formulação de novas políticas públicas de saúde ou na readequação das existentes; o presente estudo pode servir como base para estudos posteriores e poderá ampliar os conhecimentos epidemiológicos referentes ao município de Passo Fundo, RS."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador responsável atendeu a pendência indicada no parecer nº 4.655.729.

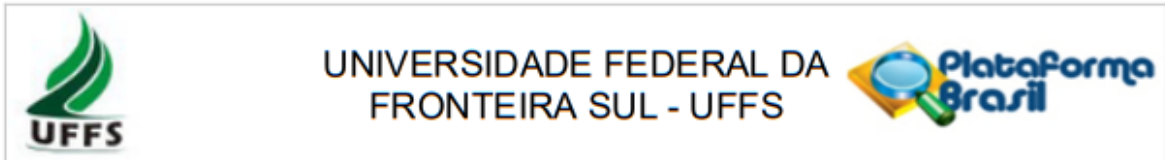
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador responsável anexou adequadamente na Plataforma Brasil, o Instrumento de Coleta de dados/Formulário de Transcrição de dados secundários.

Recomendações:

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar	
Bairro: Área Rural	CEP: 89.815-899
UF: SC	Município: CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745	E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.671.733

Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo de pesquisa sem pendências éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento “Deveres do Pesquisador”.

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicação dos resultados. Veja modelo

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.671.733

na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1724713.pdf	22/04/2021 20:29:52		Aceito
Outros	instrumento.pdf	22/04/2021 20:29:26	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	carta_pendencias.pdf	22/04/2021 20:28:55	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinada_haniel.pdf	25/03/2021 16:54:45	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	termo_ciencia_HC.pdf	25/03/2021 15:49:20	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	TCUDA_dispensa.pdf	25/03/2021 15:49:02	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_dispensa.pdf	25/03/2021 15:48:48	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_completo.pdf	25/03/2021 15:48:30	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.671.733

CHAPECO, 26 de Abril de 2021

Assinado por:
Renata dos Santos Rabello
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3° andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

6.2 ANEXO B – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSQUIATRIA

CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Todas as submissões devem ser enviadas por meio do Sistema Eletrônico de Editoração de Revista – SEER. O texto deve estar gravado em extensão RTF (Rich Text Format) ou em formato do Microsoft Word, desde que não ultrapasse 4MB.
2. O preenchimento dos metadados é obrigatório, sem o qual o artigo não poderá seguir para a etapa de avaliação:
 - Título: No idioma original, com versão em português e inglês;
 - Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
 - Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone;
 - Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada;
 - Resumo: Estruturado no idioma original, com versão em português e inglês;
 - Palavras-chave: No idioma original, com versão em português e inglês.
3. O manuscrito não deve ter ultrapassar 20 páginas.

Verificar a Política de Seção

As páginas do texto devem ser formatadas em fonte Times New Roman, tamanho 12, página padrão A4, numeradas no canto superior direito, com margens superior e esquerda de 3 cm e margens inferior e direita de 2 cm. Deve-se usar espaço entrelinhas 1,5, em uma coluna, sem espaços entre os parágrafos, que devem ter entrada de 1,25 cm. As citações diretas com mais de 3 linhas e as notas de rodapé devem estar em corpo tamanho 10.

4. O título e o subtítulo (quando houver) do texto devem aparecer em negrito (sem itálico), em Caixa Alta e Baixa. Eles devem ser claros, objetivos, precisos e concisos, não devem conter qualquer numeração. Algo entre 5 e 13 palavras é de muito bom tamanho.
5. O resumo deve conter o máximo de 250 palavras e sua estrutura deve variar conforme a seção a que se encaminhará o manuscrito: artigo original (Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão ou Purpose, Methods, Results, Conclusions para o abstract; Relato de caso (Objetivo, Descrição do caso, Conclusão ou Purpose, Case description, Conclusions para o abstract); Revisão de literatura: a forma estruturada para o artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória. Todos os artigos submetidos em português deverão ter resumo em português e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do abstract.
6. As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5, no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), disponível: <http://decs.bvs.br> ou do Index Medicus.
7. Obrigatoriamente, os arquivos anexos ou apêndices (questionário, entrevista entre outros) devem encaminhados em arquivos independentes como arquivos suplementares durante o processo de submissão no SEER.
8. As tabelas, figuras, gráficos ou quadros devem ser inseridos no corpo do manuscrito precedidos do texto que os citam. Devem ser numerados sequencialmente e formatados dentro das margens. Os autores devem ter conhecimento das limitações impostas pelo tamanho e layout da revista. Portanto, as tabelas grandes devem ser evitadas.
9. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio de agências de fomento e outras organizações devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.
10. As referências deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group).
 - a) Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura;
 - b) A lista de referências deve ser escrita em espaço duplo, em sequência numérica, conforme são mencionadas pela primeira vez no texto. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de “et al.” quando for o caso.
 - c) Os autores devem checar se os autores citados estão referenciados antes de submeter o artigo;
 - d) As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

As referências devem ser identificadas no texto, nos quadros, e nas legendas com algarismos árabes entre parênteses. As referências citadas apenas em quadros ou em legendas de figuras devem ser numeradas de acordo com a sequência estabelecida pela primeira identificação no texto desse quadro ou figura.

Evitar citar uma comunicação pessoal a menos que esta forneça informação essencial não disponível numa fonte de informação publicada. Neste caso o nome da pessoa e a data da comunicação devem ser citados entre parênteses no texto.

11. Outros aspectos a serem observados:

Na reprodução de documentação clínica, deve-se evitar o uso de iniciais, nomes e números de registro de pacientes. A identificação de pacientes não é permitida. Um termo de consentimento esclarecido, assinado pelo paciente, quanto ao uso de sua imagem e documentação médica deverá ser fornecido pelo(s) autor(es) quando solicitado pela Revista.

Ao reproduzir no manuscrito algum material previamente publicado (incluindo textos, gráficos, tabelas, figuras ou quaisquer outros materiais), a legislação cabível de direitos autorais deverá ser respeitada. O(s) autor(es) devem fornecer um documento emitido pela entidade publicadora (ou autor da foto) pertinente, autorizando o uso de tais materiais.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.

Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

Disponível em: <https://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/about/submissions#authorGuidelines>