

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

***CARACTERÍSTICAS DAS ENCEFALITES EM
AUTÓPSIAS – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E
MORFOLÓGICOS***

Sílvia Azevedo Terra

**Uberaba - Minas Gerais
Abril - 2007**

Sílvia Azevedo Terra

***CARACTERÍSTICAS DAS ENCEFALITES EM
AUTÓPSIAS – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E
MORFOLÓGICOS***

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia, na área de concentração “Patologia Geral”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor

Orientador: Vicente de Paula Antunes Teixeira

Co-orientadora: Marlene Antônia dos Reis

**Uberaba - Minas Gerais
Abril - 2007**

Amo as dificuldades, as impossibilidades. Amo sobretudo a Vida e acredito que a produção, seja qual for, é sempre preferível ao repouso.

Émile Zola (1840 – 1902), escritor francês

Dedico esta tese

aos meus filhos Guilherme, Ana Carolina e João Gabriel,

ao meu esposo e companheiro Júverson,

aos meus queridos pais, Sílvio e Alexandrina

e aos meus irmãos Sílvio, Jacira, Denise e Virgínia

Agradecimentos

Agradeço a toda e qualquer forma de *Energia* que tem me acompanhado em todos os meus momentos...

Agradeço ao meu esposo e amigo – Júverson - e aos meus filhos e melhores amigos - Gui, Carol e Biel - sem os quais este trabalho jamais teria sido possível e nos quais tenho encontrado todo o apoio e motivação para a concretização dos meus objetivos e sonhos.

Agradeço ao Professor Vicente de Paula Antunes Teixeira, que confiou na minha pessoa e concedeu-me a oportunidade de compartilhar das suas experiências e de receber sua orientação, seu apoio e seu incentivo ao desenvolvimento profissional e pessoal e à reflexão.

Agradeço à Professora Marlene Antônia dos Reis, minha co-orientadora que me acompanhou em todos os momentos, auxiliando e ensinando, sempre estimulando a busca por novos desafios e pensamentos.

Agradeço a todos colegas e ex-colegas de pós-graduação, em especial à Flávia Aparecida de Oliveira e à Rosana Rosa Miranda Corrêa, pela amizade e companheirismo.

Agradeço aos professores Javier Emílio Lazo Chica e Maria Laura Pinto pelo auxílio nas técnicas utilizadas.

Aos funcionários da Disciplina de Patologia Geral e da Disciplina de Embriologia Aloísio Costa, Edson Aparecido dos Santos, Elenemar Flauzino, Jucélia Ribeiro Torres, Lourimar José de Moraes, Maria Helena Soares Costa Batista, Maria Prado de Moraes, Pedro Henrique de Oliveira Ramalho, Sônia Sobrinho e Vandair Gonçalves Pereira pelo empenho no preparo do material, pela amizade e criação de oportunidades.

Agradeço também às funcionárias da Pós-graduação em Patologia, Denise e Nelma, as quais, tão gentil e prestativamente, têm auxiliado a todos que fazem parte deste programa.

Apoio Financeiro

O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

RESUMO

O termo encefalite significa inflamação do parênquima encefálico e dentre as possíveis etiologias da doença, destacamos a infecciosa, que entre outros agentes, pode ser causada por vírus, fungos, bactérias, protozoários e metazoários. Neste estudo retrospectivo, o objetivo foi descrever os dados epidemiológicos e morfológicos das encefalites em pacientes autopsiados no HE/UFTM no período de 1976 a 1986. Revisamos 1.267 laudos de autópsias e coletamos dados referentes à idade, ao gênero, à naturalidade, à causa de morte, ao peso corporal e peso do encéfalo e à altura, em pacientes com sinais macroscópicos ou microscópicos de encefalites. Fragmentos de cérebro, cerebelo e tronco encefálico foram processados pela histoquímica, imunohistoquímica, microscopia eletrônica de transmissão e morfometria, e analisados para a pesquisa de alterações histopatológicas. Ainda foram avaliadas as áreas dos neurônios, bem como dos núcleos e nucléolos. Todos os achados foram comparados entre subtipos de encefalite e com os pacientes de um grupo sem encefalite (SE). Foram encontrados 139 (10,97%) casos de pacientes com sinais de encefalites. Os principais subtipos de encefalites foram a encefalite cisticercótica (EC) em 36 (25,89%) pacientes, a encefalite rábica (ER) em 7 (5,04%) pacientes, a meningoencefalite de etiologia variada em 6 (2,88%) casos e encefalite fúngica em 3 casos (2,16%). Em todos os laudos analisados, a EC e a ER representaram 2,84% e 0,6%, respectivamente. A idade dos pacientes com encefalite (CE), 26 (0 - 86) anos, foi significativamente menor que do grupo SE, sendo a encefalite mais prevalente na faixa etária de 18 a 60 anos. A idade dos pacientes com ER, $13,7 \pm 9,15$ anos, foi significativamente menor que na EC, $53,44 \pm 14,43$ anos e do grupo SE. Observamos a prevalência de indivíduos da cor branca e do sexo masculino, com 58 (41,73%) casos e que a maioria dos pacientes eram naturais ou procedentes de Uberaba. A causa de morte infecciosa foi prevalente em 87 (62,59%) casos e 34 (44,74%) dos pacientes eram eutróficos, 34 (44,74%) pacientes sofriam de algum grau de subnutrição, 8 (10,52%) sofriam de sobrepeso ou obesidade, enquanto para os demais faltaram informações. A relação peso do encéfalo/peso corporal mostrou-se significativamente aumentada nos pacientes CE e foi significativamente maior na faixa etária menor ou igual a 2 anos. As principais alterações histopatológicas encontradas nas meninges e no parênquima encefálico foram espessamento meníngeo, hiperemia, edema parenquimatoso e perivascular, infiltrado inflamatório mononuclear, hemorragia, fibrose e calcificação. Com relação às células do tecido nervoso, observamos, principalmente, gliose, com formação de nódulos gliais e neuronofagia. Nos neurônios, observamos, mais freqüentemente, necrose e provável apoptose, hipotrofia e/ou rarefação neuronal, cromatólise, acúmulo de lipofuscina e corpúsculos de Negri, sendo estes últimos encontrados em todos os casos de ER. Através da imunofluorescência direta, todos os casos de ER foram confirmados e a morfometria dos corpúsculos de Negri mostrou que estes são significativamente maiores no cerebelo, $11,92\mu\text{m}^2$, e tronco encefálico, $10,27\mu\text{m}^2$, do que no cérebro, $7,1\mu\text{m}^2$. As áreas dos neurônios cerebrais, $147,02\mu\text{m}^2$ nos pacientes com ER foram significativamente maiores que nos grupos EC, $123,9\mu\text{m}^2$, e SE, $134,47\mu\text{m}^2$, enquanto nos casos de EC, observamos que as áreas dos neurônios cerebelares e de seus núcleos foram significativamente menores que as dos grupos ER e SE, enquanto no tronco encefálico dos pacientes com EC, as áreas dos neurônios, seus núcleos e nucléolos foram significativamente maiores que as dos grupos ER e SE. Foram analisados morfológicamente, 71 (51,08%) casos de encefalites, dos quais 14 (19,72%) foram de EC, 5 (7,04%) foram de ER, 2 (2,82%) casos de encefalite bacteriana por *Mycobacterium* sp e por cocos gram positivos e 1 (1,41%) foi de encefalite por *Cryptococcus* sp, sendo que nos outros 49 (69,01%) casos não foi possível definir o agente etiológico, sendo somente levantada a suspeita de serem de etiologia viral, devido às características inflamatórias evidenciadas e aos resultados das técnicas histoquímicas utilizadas. Concluímos que as encefalites apresentam, em sua maioria, um caráter infeccioso, afetando indivíduos de qualquer idade, mas na faixa etária de 18 a 60 anos e de cor branca e do gênero masculino preferencialmente. A relação Peso encefálico/ peso corporal serve para avaliar o aumento encefálico causado pelo processo inflamatório e o estado nutricional destes pacientes pode influenciar na resposta imunológica e, conseqüentemente, na formação das lesões. As alterações morfológicas e morfométricas observadas, demonstram que dependendo do agente infeccioso, podemos encontrar fenômenos básicos que são comuns a todo processo inflamatório, porém, sugerem que variações no número e volume de neurônios e células da glia, nas diferentes regiões do encéfalo, podem ocorrer e, provavelmente, devem refletir na apresentação clínica das doenças encontradas. **Palavras-chave:** autópsia; encefalite; epidemiologia; morfologia

ABSTRACT

The term encephalitis means inflammation of encephalic parenchyma. Among the possible etiologies of the illness, we detach the infectious one, that among other agents may be caused by virus, fungi, bacteria, protozoary and metazoary. In this retrospective study, the aim was describes the epidemiologic and morphologic characteristics of encephalitis in patients autopsied in the HE/UFTM in the period of 1976 to 1986. We revised 1,267 findings of autopsies and we collected informations referring to the age, sex, the naturality, the cause of death, the body and encephalic weights, and the height in patients with macroscopic or microscopic signals of encephalitis. Fragments of brain, cerebellum and encephalic trunk had been processed by the histochemic and immunohistochemic techniques, electronic microscopy and morphometry. After that, these tissues were analysed for the research of pathologic process. The neuron areas had been evaluated, as well as the nuclei and nucleoli. All findings had been compared among subgroups of encephalitis and with the patients of a group without encephalitis (WOE). A total of 139 (10.97%) cases of patients with signals of encephalitis had been found. The main subtypes of encephalitis had been the cisticercotics encephalitis (CE) in 36 (25.89%) cases, the rabic encephalitis (RE) in 7 (5.04%) patients, the meningoencephalitis of variable etiology in 6 (2.88%) cases and fungal encephalitis in 3 cases (2.16%). In all the analyzed findings, the CE and the RE had represented 2.84% and 0.6%, respectively. The age of the patients of the group with encephalitis (WE), 26 (0 - 86) years, was significantly lesser that of the group WOE, being the encephalitis most prevalent in the age range of 18 to 60 years. The age of the patients with RE, 13.7 ± 9.15 years, was significantly lesser that in CE, 53.44 ± 14.43 years, and of the group WOE. We observed prevalence of individuals of the white color and the male sex, with 58 (41.73%) cases, and the majority of patients was natural or originned from Uberaba. The cause of infectious death were prevalent in 87 (62.59%) cases and 34 (44.74%) of the patients were euthroffics, 34 (44.74%) patients were suffering with some degree of subnutrition, 8 (10.52%) patients were suffering with overweight or obesity, while for the others had lacked information. The relation encephalic weight /body weight revealed significantly increased in patients WE, and was significantly bigger in the age range of 0 to 2 years. The most important pathologic process founded in meninges and encephalic parenchyma were meningic thickness, hyperemia and perivascular oedema and mononuclear cuffing, parenchymatous infiltrate of mononuclear cells, hemorrhage, fibrosis, and calcification. With regard to the cells of the nervous tissue nervous, we observe, mainly, multifocal gliosis, with formation of glial nodules and neuronophagia. In the neurons, we observed, more frequently, necrosis, atrophy and/or neuronal rarefaction, cromatolysis, lipofuscina intracellular deposits, and Negri's bodies, being these last ones founded in all cases of RE. Through the direct immunofluorescence, all of RE cases had been confirmed, and the morphometric analysis of Negri's bodies showed that these were significantly bigger in the cerebellum, $11,92\mu\text{m}^2$, and encephalic trunk, $10,27\mu\text{m}^2$, than of what in brain, $7.1\mu\text{m}^2$. The areas of the cerebral neurons, $147,02\mu\text{m}^2$ in the patients with RE had been significantly bigger that in groups CE, $123,9\mu\text{m}^2$, and WOE, $134,47\mu\text{m}^2$, while in the CE cases, we observed that the areas of the cerebellar neurons and their nuclei were significantly lesser than the groups RE and WOE, while in the encephalic trunk of the patients with CE, the neuron areas, their nuclei and nucleoli had been significantly bigger that of groups RE and WOE. A total of 71 (51.08%) cases of encephalitis had been morphologically analyzed, of which 14 (19.72%) had been of CE, 5 (7.04%) had been of RE, 2 (2.82%) cases of bacterial encephalitis, being one caused by *Mycobacterium* and the other by gram positive coccus, and 1 (1.41%) had been caused by *Cryptococcus* sp, being that in the other 49 (69.01%) cases were not possible to define the etiologic agent, being only raised the suspicion to be of etiology viral, due to the evidenced inflammatory characteristics and to the results of the used techniques. We concluded that the encephalitis present, in its majority, an infectious character, affecting Caucasian and male sex individuals of any age, but being more prevalent in age ranging of 18 to 60 years. The relation EW/BW serves to evaluate the encephalic increase caused by the inflammatory process and the nutritional state of these patients can influence in the immunological status and, consequently, in the pathogenesis of the injuries. We observed that the morphologic and morphometric alterations demonstrated that depending on the infectious agent, we can find basic phenomena that are common the all inflammatory process, however, they suggest that variations in the number and volume of neurons and glial cells, in the different regions of encephalus, can occur and, probably, must reflect in the clinical presentation of the illnesses. **Word-keys: autopsy; encephalitis; epidemiology; morphology**

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	04
AGRADECIMENTOS	05
APOIO FINANCEIRO.....	06
RESUMO.....	07
ABSTRACT.....	08
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	15
1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral.....	23
2.2 Objetivos específicos.....	23
3 MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 Caracterização da Amostra	25
3.2 Análise Morfológica.....	27
3.2.1 Histoquímica	27
3.2.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão	28
3.2.3 Morfometria	29
3.3 Imunofluorescência Direta para Raiva	32
3.4 Análise Estatística	34
3.5 Aspectos Éticos	35
3.6 Formatação.....	35
4 RESULTADOS.....	36
4.1 Dados Epidemiológicos	37
4.2 Análise Morfológica.....	47
4.2.1 Histoquímica	47
4.2.2 Imunofluorescência.....	63
4.2.3 Morfometria e Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	63
5 DISCUSSÃO	69
6 CONCLUSÃO	85
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
8 ANEXOS	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas
BAAR: bacilos álcool-ácidos resistentes
CE: com encefalite
CE (em inglês): encephalic cysticercosis
CEP/UFTM: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
EC: com encefalite cisticercótica
ER: com encefalite rábica
FITC: isotiocianato de fluoresceína
g: grama
HE: Hematoxilina-Eosina
HE/UFTM: Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
ICC: insuficiência cardíaca congestiva
IFD: Imunofluorescência Direta
IgG: imunoglobulina G
IMC: Índice de massa corporal
kg: Quilograma
kg/m²: Quilograma por metro quadrado
LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico
m²: metro quadrado
MC: Mucicarmim
ME: Microscopia Eletrônica
MG: Minas Gerais
MN: Mononucleares
NCHS: National Center for Health Statistics
NCC: neurocisticercose
PAS: Ácido Periódico de Schiff
PBS: phosphated buffered saline
PC: peso corporal
p50: média de peso esperado para uma população de crianças
PE: peso encefálico
PS: Picro-sírius
RE (em inglês): rabies encephalitis
SE: sem encefalite
SNC: Sistema nervoso central
UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro
WE (em ingles): wtih encephalitis
WOE (em ingles): without encephalitis

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Frequência dos tipos de encefalites, de acordo com os agentes etiológicos, encontrados nos laudos de pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG no período de 1976 a 1986 38
- Tabela 2** - Frequência de pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG no período de 1976 a 1986, segundo a idade..... 40
- Tabela 3** – Frequência dos pacientes autopsiados com encefalite rábica, cisticercótica e sem encefalite no HE/UFTM, em Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade 40
- Tabela 4** – Frequência dos pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, em Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a cor e o gênero 42
- Tabela 5** - Frequência anual de encefalites em pacientes autopsiados no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986 42
- Tabela 6** - Causas de morte entre os pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade..... 43
- Tabela 7** – Frequência de pacientes, autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a classificação de peso..... 45
- Tabela 8** – Pesos dos encéfalos de pacientes, do grupo com encefalite e do grupo sem encefalite, autopsiados no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade 46
- Tabela 9** – Pesos dos encéfalos e relação Peso encefálico/Peso corporal dos pacientes com encefalite autopsiados no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade 47
- Tabela 10** – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nas meninges cerebrais, cerebelares e do tronco encefálico de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986, no HE/UFTM em Uberaba/MG..... 49
- Tabela 11** – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nos parênquimas cerebrais, cerebelares e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG 53
- Tabela 12** – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nos vasos e áreas perivasculares dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG 56
- Tabela 13** – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nas células da glia dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986, no HE/UFTM em Uberaba/MG 57

Tabela 14 – Freqüência dos processos patológicos gerais encontrados nos neurônios dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986, no HE/UFTM em Uberaba/MG..... 60

Tabela 15 - Áreas dos corpos celulares, dos núcleos e dos nucléolos dos neurônios dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG, segundo o grupo de pacientes 64

LISTA DE FIGURAS E PRANCHAS

Prancha 1 – Cortes de cerebelo de pacientes com encefalite, autopsiados no HE/UFTM, destacando os contornos para cálculo das áreas (HE, 1.600X): em A, do corpo celular neuronal; em B, do núcleo neuronal; em C, do nucléolo neuronal e em D, de corpúsculo de Negri encontrado no citoplasma do neurônio em paciente com encefalite rábica..... 31

Figura 1 – Média acumulada da área de células de Purkinje no cerebelo de paciente com encefalite rábica, autopsiado no HE/UFTM, no período de 1976 a 1986, em Uberaba/MG 32

Prancha 2 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite, autopsiados no HE/UFTM. Em A, meninge cerebral com infiltrado inflamatório polimorfonuclear acentuado, invadindo o parênquima cerebral (HE, 200x); em B, meninge cerebelar com hiperemia acentuada e hemorragia (HE, 200x); em C, parênquima cerebral com aglomerado de leveduras de *Cryptococcus* sp (seta) (HE, 400x) e em D, aglomerado de leveduras de *Cryptococcus* sp, destacadas em vermelho (MC, 1.600x)..... 51

Prancha 3 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite cisticercótica, destacando o parasita e alguns dos processos patológicos gerais encontrados na área de interface hospedeiro-parasita: em A, – escólex de cisticerco em cérebro (PS, 100x); em B, hiperemia e infiltrado inflamatório acentuados (HE, 200x); em C, ocorrência de células gigantes do tipo corpo estranho (seta) e do tipo Langhans (cabeça de seta) (HE, 800x) e em D, fibrose acentuada (seta) (PS, 100x). 54

Prancha 4 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite, autopsiados no HE/UFTM, destacando processos patológicos gerais encontrados nas células da glia: em A, aumento do número e do volume do citoplasma dos astrócitos (gliose) (HE, 1.600x); em B, formação de nódulo glial (HE, 400x); em C, neurônio necrótico envolto por células da micróglia (neuronofagia) (HE, 1.600x) e em D, ocorrência de corpúsculos amiláceos subpiais, corados basofilicamente, em quantidade acentuada em paciente adulto jovem. 58

Prancha 5 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite rábica. Em A, corpúsculo de Negri em célula de Purkinje (seta) (HE, 1.600x); em B, corpúsculo de Negri em neurônio cerebral (seta) (HE, 1.600x); em C, controle negativo (IFD, 400x); em D, imunofluorescência direta, mostrando positividade para os corpúsculos de Negri no citoplasma dos neurônios (setas) (IFD, 400x); em E, neurônio com corpúsculo intracitoplasmático maior que o núcleo (seta) ME, 3.000x) e em F, ampliação do corpúsculo da imagem anterior, mostrando inúmeras estruturas virais (setas) (ME, 30.000x). 61

Prancha 6 – Imagens de microscopia eletrônica de transmissão de glândula adrenal (A, B e C) e encéfalo (D) de pacientes com encefalite rábica, autopsiados no HE/UFTM. Em A e B, observa-se prováveis fragmentos nucleares próximos do núcleo de outra célula (setas), confirmando a suspeita da apoptose (ME, 4.440x); em C, ocorrência de prováveis corpúsculos apoptóticos em células da região medular (seta) (ME, 12.000x) e em D, célula da glia com seu núcleo e processos gliais (ME, 3.000x) 68

1 Introdução

O termo encefalite, originado de *encephalon* e *itis*, significa inflamação do parênquima encefálico – cérebro, cerebelo e tronco encefálico (DRAKE *et al.*, 2005), e, muitas vezes, pode se apresentar como disfunção neuropsicológica focal ou difusa (GONDIM *et al.*, 2007).

Em termos epidemiológicos e fisiopatológicos, a encefalite é diferente de meningite, que é definida como inflamação das meninges, embora as duas possam co-existir e se apresentarem clinicamente com sinais e sintomas de inflamação de meninges, tais como fotofobia, dor de cabeça e enrijecimento cervical (LAZOFF, 2005).

Diversos agentes podem atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) e desencadear uma resposta inflamatória no parênquima encefálico. Dentre esses agentes, podemos destacar alguns vírus, metazoários, fungos, protozoários e bactérias (LAZOFF, 2005).

As encefalites podem ser classificadas em agudas ou crônicas. As encefalites agudas apresentam como características histopatológicas, infiltrados parenquimatosos e perivascularares de células mononucleares (linfócitos, plasmócitos e macrófagos), nódulos gliais (aglomerados de astrócitos), gliose (aumento do volume e/ou número de astrócitos) e neuronofagia (fagocitose de neurônios necróticos por células microgлияis) (DE GIROLAMI *et al.*, 2000; MILES & STEVEN, 2002).

Já nas encefalites crônicas, observa-se, além de um denso exsudato de linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e células gigantes multinucleadas, áreas de fibrose, gliose, necrose e até mesmo calcificação (ESCOBAR, 1983; PITTELLA, 1997; SOTELO & DEL BRUTTO, 2000).

Geralmente, os vírus são os agentes mais comuns nas encefalites agudas (DE GIROLAMI *et al.*, 2000; LAZOFF, 2005). Os vírus que causam encefalites mais frequentemente são os Arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes), os Enterovírus (poliovírus), os Mixovírus (vírus da Caxumba e o vírus do Sarampo), o Rabdovírus (vírus da Raiva), e o Herpes Vírus (*Herpes simplex*, *Herpes varicela-zoster*, citomegalovírus, Epstein-Barr) (WHITLEY, 1990; DE GIROLAMI *et al.*, 2000; LAZOFF, 2005).

A fisiopatologia da infecção virótica varia segundo a família do vírus envolvido. Geralmente, os vírus chegam ao SNC por meio de disseminação hematogênica (arbovírus) ou por disseminação retrógrada neuronal (*Rhabdovirus*, *Herpes varicela-zoster*, *Herpes simplex*), sendo a por via hematogênica a mais comum (LAZOFF, 2005; GONDIM *et al.*, 2007). Há também casos em que os vírus ficam latentes no gânglio trigeminal ou penetram pelo trato olfatório, como os vírus *Herpes simplex*, ou que o fator de risco é o quadro de comprometimento do sistema imunológico do paciente, como os vírus *Herpes varicela-zoster* e *Citomegalovirus* (LAZOFF, 2005).

A Raiva é uma encefalite viral aguda, que acomete mamíferos, causada por um vírus RNA da família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus* e espécie *Rabies virus*. Trata-se de uma antropozoonose transmitida ao homem pela inoculação do vírus da raiva, contido na saliva de animais infectados (SRINIVASAN *et al.*, 2005), principalmente através de mordeduras de cães ou morcegos ou pelo simples contato da saliva do animal contaminado com a pele (íntegra ou lesada) e mucosas (JACKSON, 2000; RUPPRECHT *et al.*, 2002).

O período de incubação da Raiva pode variar de dias a anos e depende da distância entre o ferimento e o SNC, sendo mais curto quanto mais próximo o ferimento for do SNC. Os sintomas iniciais nos humanos são inespecíficos podendo iniciar com dores ou pruridos no local da mordida, parestesias locais, cefaléia, febre e indisposição (JACKSON, 2002). Na evolução da doença, o paciente apresenta excitabilidade do SNC, com quadros de convulsões e contratura de musculatura faríngea dificultando a deglutição, progredindo até coma e morte (DE GIROLAMI *et al.*, 2000).

No caso de encefalites causadas pela infecção por metazoários, observa-se, por exemplo, o cisticerco-larva da *Taenia solium* (DEL BRUTTO & SOTELO, 1988). A encefalite cisticercótica (EC) ou neurocisticercose (NCC) é uma infecção causada pela forma larvária metacestóide do parasita *Taenia solium* no SNC, causando um processo inflamatório crônico ao redor do parasita, formado por um denso exsudato de linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e células gigantes multinucleadas (ESCOBAR, 1983; PITTELLA, 1997; SOTELO & DEL BRUTTO, 2000). A transmissão da doença ocorre pela ingestão de ovos eliminados pelo verme adulto nas fezes (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 1994), seja devido a deficientes hábitos de higiene, mediante auto-infecção por transferência anal-oral, seja pela contaminação dos alimentos com as fezes (hetero-infecção), seja pela auto-infecção devida ao peristaltismo ascendente das proglótides para a luz do estômago (TAKAYANAGUI & LEITE, 2001; LINO JR. *et al.*, 1999, 2002; JUBELT & MILLER, 2002).

Uma vez no sistema digestório, os ovos perdem o envoltório pela ação de enzimas gástricas e pancreáticas, liberando a oncosfera (embrião hexacanto). O embrião hexacanto atravessa a parede intestinal, atinge a corrente sangüínea, podendo alojar-se nos músculos esqueléticos ou cardíacos, nos olhos ou no cérebro do hospedeiro, onde no período de, aproximadamente, 2 meses o embrião desenvolve-se em larvas encistadas (cisticercos) (DEL BRUTTO & SOTELO, 1988; BRASILEIRO FILHO *et al.*, 1994; SOTELO & DEL BRUTTO, 2000).

Quanto às manifestações clínicas, a EC pode causar uma grande variedade de sintomas, sendo possivelmente a causa da dificuldade de diagnóstico (PITTELLA, 1997). As manifestações mais comuns são as síndromes epilépticas, hipertensivas e deficiências neurológicas focais (TAVARES, 1993; BITTENCOURT *et al.*, 1996; MONTEMÓR NETTO *et al.*, 2000).

Dentre os protozoários causadores de encefalites, observam-se *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp e *Balamuthia mandrillaris*, todos esses, na maioria das vezes, estão associados a infecções em indivíduos imunocomprometidos (PITTELLA, 1993; MARTINEZ *et al.*, 1994; LAZO *et al.* 1998a; LAZO *et al.*, 1998b; JUBELT & MILLER, 2002; MADALOSSO *et al.*, 2004).

Menos comumente, as encefalites podem ser resultantes de infecções bacterianas, sendo que, na maioria dos casos, ocorre sob a forma de uma meningoencefalite, termo usado quando ocorre tanto o comprometimento das meninges quanto do encéfalo (ADAMS *et al.*, 1997). Dentre as bactérias que causam encefalites destacamos o *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Mycobacterium tuberculosis* (NUNES *et al.*, 1996; DIONISIO *et al.*, 1999; MILLER & JUBELT, 2002).

O *M. pneumoniae* é uma bactéria importante causadora de problemas respiratórios agudos, como por exemplo, a pneumonite. Porém, várias complicações neurológicas foram descritas associadas à esta bactéria e dentre essas complicações, a encefalite e a meningoencefalite são as mais freqüentes (GULERIA *et al.*, 2005).

O *Treponema pallidum*, espiroqueta causadora da sífilis, geralmente invade o SNC após 3 a 18 meses de infecção, desenvolvendo inicialmente um quadro meningite e, raramente, a infecção pode também atingir o parênquima encefálico e desencadear uma meningoencefalite (ADAMS *et al.*, 1997).

A *Legionella pneumophila* é um bacilo gram negativo, causadora de infecções pulmonares, mas também pode haver o acometimento do SNC e outros órgãos. Os sintomas clínicos da infecção são variados, e consistem em dor de cabeça, febre alta, confusão mental e delírio, quase sempre associados a um quadro de pneumonite (ADAMS *et al.*, 1997).

Com relação às encefalites causadas por fungos, estas estão associadas a indivíduos imunocomprometidos e são causadas, mais comumente, por *Cryptococcus* sp, *Candida albicans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* e *Aspergillus* sp (VERMERSCH *et al.*, 1990; WHEAT *et al.*, 1990, DINATO *et al.*, 2006). A invasão do encéfalo ocorre, na maioria das vezes, por disseminação hematogênica. As lesões provocadas podem apresentar-se, dependendo do tipo de fungo, na forma de abscessos ou granulomas como no caso do *Cryptococcus* sp e da *Candida albicans*, vasculites como observado com o *Aspergillus* sp, ou até mesmo uma inflamação mínima ou ausente, mesmo na presença de inúmeros organismos (REIS *et al.*, 1995; DE GIROLAMI *et al.*, 2000, DINATO *et al.*, 2006).

Na região de Uberaba, houve casos de Raiva humana diagnosticados entre os anos de 1980 a 1982, mesma época em que houve casos de Raiva canina. Na ocasião, devido à censura política imposta à imprensa, ao rádio e à televisão, as informações pertinentes à doença não eram divulgadas, impedindo que a população tomasse conhecimento sobre o número de casos, a forma de transmissão e as adequadas medidas de prevenção. Assim, essa censura pode ter sido a causa de falta de informação e conseqüente aumento no número de contatos da população com animais raivosos, favorecendo a contaminação de um maior número de pessoas.

Dessa forma, a hipótese do presente trabalho é de que no período entre 1976 e 1986, seja possível encontrar casos de encefalites rábicas ou de outras etiologias que por falta de informação, histórico adequado, sinais e sintomas específicos ou recursos adequados, possam ter sido subdiagnosticados ou não diagnosticados, particularmente casos de encefalite rábica.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho foi estudar os casos de encefalites humanas de pacientes autopsiados no Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HE/UFTM), Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, caracterizando as encefalites nos seus aspectos epidemiológicos e morfológicos.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Descrever os dados epidemiológicos dos pacientes portadores de encefalites, compará-los entre si e com os dos pacientes do grupo sem encefalite;
- 2.2.2 Descrever os processos patológicos gerais, no Sistema Nervoso Central, decorrentes das encefalites;
- 2.2.3 Avaliar as áreas dos neurônios e corpúsculos de inclusão, comparando-as:
 - 2.2.3.1 em diferentes regiões do SNC;
 - 2.2.3.2 entre diferentes tipos de encefalites;
- 2.2.4 Pesquisar o agente etiológico no SNC.

3 Material e Métodos

3.1 Caracterização da amostra

Realizamos uma revisão dos laudos de autópsias completas realizadas no Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HE/UFTM), Uberaba/MG, no período de Janeiro de 1976 a Dezembro de 1986, a fim de pesquisarmos e de selecionarmos os casos que possuíam descrição de características macroscópicas e/ou microscópicas de encefalite.

Quanto às características macroscópicas informadas nos laudos de autópsias, foram consideradas o edema e a congestão encefálicas, a presença de cisticercos e as hemorragias encefálicas não causadas por traumatismos, visto foi relatado um caso de encefalite rábica em que o paciente apresentou hemorragia sub-aracnóide associada a alterações neurológicas (SRINIVASAN *et al.*, 2005).

Já as características microscópicas foram a presença de encefalite isolada ou associada à meningite, com infiltrado inflamatório, além de hiperemia e edema, quando presentes. Foram excluídos os laudos dos pacientes com autópsias incompletas que não abordaram o SNC, dos indivíduos com traumatismos crânio-encefálicos, dos indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e/ou hipertensos e que possuíam a congestão encefálica e/ou hemorragia como as alterações patológicas nos encéfalos, dos casos de pacientes com meningites em que não havia o acometimento dos parênquimas encefálicos, dos casos de morte por envenenamento e dos casos de comprometimento por neoplasias.

Ainda foram incluídos, os casos nos quais havia a certeza de encefalite infecciosa, apesar de apresentarem algumas características acima citadas. Nos pacientes com ICC, cuja grande maioria era composta por indivíduos chagásicos crônicos, devido ao caráter endêmico da doença na região de Uberaba, não foi pesquisada a ocorrência de encefalites, haja visto que autores relatam que a encefalite pelo *Trypanosoma cruzi* ocorre na fase aguda da doença e que reativação na fase crônica é rara, ocorrendo somente em pacientes imunossuprimidos (PITELLA, 1993; LAZO *et al.*, 1998a; SANTOS, 2002, LAMBERT *et al.*, 2006).

Outras informações foram colhidas dos laudos das autópsias referentes aos dados epidemiológicos dos pacientes, como a idade, o gênero, a cor (branco ou não branco), a naturalidade, a residência, a causa de morte, o peso e a altura corporais e o peso do encéfalo. Assim, de posse destas, foi criado um banco de dados no programa Microsoft Access.

As causas de mortes foram agrupadas em cardiovascular, digestiva, infecciosa e outras, conforme adaptação de outros autores (REIS *et al.*, 1995; SEGAL, 1998).

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da relação entre o peso corporal em quilograma (kg) e o quadrado da altura em metro quadrado (m²). Com relação à classificação de peso, para os pacientes com idade igual ou inferior a 2 anos, levamos em consideração o peso observado em relação ao peso esperado (p50) para cada idade e gênero (*National Center for Health Statistics - NCHS*). Já para os pacientes com idade superior a 2 anos e menor ou igual a 18 anos, utilizamos os parâmetros onde os valores críticos para classificação do estado nutricional em déficit de peso, excesso de peso e obesidade são expressos de acordo com centis e valores do IMC equivalentes a 17,5; 25 e 30kg/m, respectivamente, aos 20 anos, levando em consideração o sexo e a idade (CONDE & MONTEIRO, 2006).

Para os pacientes com idade superior a 18 anos e inferior a 60 anos, com IMC abaixo de 18kg/m^2 foram considerados com baixo peso, entre 18kg/m^2 e $24,99\text{kg/m}^2$ eutróficos e acima de 25kg/m^2 com sobrepeso (SEGAL, 1998). Em relação aos pacientes idosos, com idade igual ou maior que 60 anos, foram utilizados os parâmetros de baixo peso ($\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$), eutrofia ($22 \leq \text{IMC} \leq 27\text{kg/m}^2$) e sobrepeso ($\text{IMC} > 27\text{kg/m}^2$)(LANDI *et al.*, 1999).

As características epidemiológicas como a idade, o gênero, a cor (branco ou não branco), a causa de morte, o peso e a altura corporais e o peso do encéfalo, bem como as características morfométricas, como área do corpo celular, do núcleo e do nucléolo dos neurônios dos pacientes com encefalites (CE) foram comparadas com um grupo de pacientes sem encefalite (SE), e ainda foram destacados os dados dos pacientes com encefalite cisticercótica (EC) e com encefalite rábica (ER).

3.2 Análise morfológica

3.2.1 Histoquímica

Para a análise morfológica, foram utilizados, preferencialmente, fragmentos de 3 porções do SNC – cérebro, tronco encefálico e cerebelo - fixados em solução de formaldeído a 3,7% e arquivados em frascos na Disciplina de Patologia Geral. Nos casos em que não foram encontrados os fragmentos nos frascos arquivados, utilizamos as peças anatômicas, os fragmentos emblocados ou as lâminas previamente coradas.

Neste estudo, foi realizada a desidratação gradativa dos espécimes, na qual o material foi retirado do fixador e colocado em uma bateria de álcoois que variaram de 70% a absoluto, permanecendo, no mínimo, 2 horas em cada concentração. Em seguida, os cortes foram colocados em uma solução 1:1 de álcool absoluto e xilol, e, posteriormente, em solução de xilol puro, onde permaneceram por, pelo menos, 2 horas.

Nesta fase o material já havia sofrido a diafanização, que deu um aspecto de transparência à peça. Dessa forma, o material já diafanizado foi submetido à infiltração, um processo onde os cortes foram colocados em parafina líquida (temperatura de 60°C) por um período 60 minutos, tendo sido realizada uma troca da parafina na metade do período. Logo após a infiltração, o material foi incluído em moldes metálicos contendo parafina líquida, procedimento realizado à temperatura ambiente, atentando-se para a identificação destes blocos conforme a enumeração da autópsia. Após a solidificação da parafina, os blocos contendo os fragmentos foram submetidos à microtomia, onde foram obtidos cortes de, aproximadamente, 5µm de espessura. Estes cortes foram colocados em banho-maria (em torno de 45°C), o que proporcionou a sua distensão, evitando dobras nos mesmos. Em seguida, estes cortes foram “pescados”, cada qual com uma lâmina em que previamente foi realizado um esfregão com substância adesiva (albumina, polilissina). As lâminas contendo os cortes foram secas em estufa (por volta de 60 a 70°C) por um período mínimo de 2 horas. Os cortes já aderidos às lâminas foram, então, submetidos à desparafinação, fazendo-se uso do xilol. Em seguida foi realizada uma re-hidratação gradativa dos cortes, passando-se as lâminas do álcool absoluto ao álcool a 70% e, em seguida, em água corrente por, aproximadamente 5 minutos. Para cada bloco de parafina contendo os fragmentos foram feitas 5 lâminas, sendo uma destinada à coloração pela Hematoxilina-Eosina (HE) e as outras 4 para outras colorações, quando necessário.

Dentre as técnicas histoquímicas às quais os cortes de SNC foram submetidos além da HE, foram a do Picro-sírius; a do Ácido Periódico de Schiff (PAS); a do Mucicarmim, a do Grocott, a de Fite Faraco e a de Brown Brenn para avaliações específicas dos diferentes processos patológicos gerais e possíveis agentes etiológicos.

Em todos os casos, foram avaliados os processos patológicos gerais do tecido nervoso que acometeram as meninges, os neurônios e as células da glia (citoplasma e núcleo), o interstício e o estroma do parênquima encefálico. Assim, nas meninges e no tecido nervoso, pesquisou-se alterações circulatórias e inflamatórias e nos neurônios e células da glia, pesquisou-se a ocorrência de degenerações, morte celular e graus de celularidade.

Os processos patológicos foram categorizados semi-quantitativamente em discretos, quando menos que 25% do campo estava acometido, moderados quando de 25% a 50% do campo apresentava a alteração e em acentuados quando acima de 50% do campo estava acometido.

3.2.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão

Para os casos de encefalites virais nos quais encontrou-se corpúsculos intracitoplasmáticos, realizou-se a técnica de microscopia eletrônica, utilizando-se os espécimes previamente fixados em formaldeído a 3,7%. Estes foram divididos em fragmentos de, aproximadamente, 1mm³, sendo posteriormente fixados em solução de Karnovsky (paraformaldeído a 4% e glutaraldeído a 2,5%) por 48 horas. Em seguida, esses fragmentos foram lavados com solução salina tamponada com fosfato (*phosphated buffered saline – PBS*) a 0,1M e pH 7,2 (WILLIAMS & CARTER, 1996).

O material foi armazenado em PBS em geladeira. Os fragmentos foram submetidos à pós-fixação por meio de sua imersão em solução de tetróxido de ósmio a 1% e PBS 0,2M a 1:1, durante 2 horas a 4°C. A desidratação foi realizada por imersão destes fragmentos em soluções com concentrações crescentes de álcool (50, 70, 90, 95 e absoluto) e 3 vezes, de 20 minutos cada, em óxido de propileno. A infiltração foi realizada em resina epóxi, *overnight* à temperatura ambiente (WILLIAMS & CARTER, 1996).

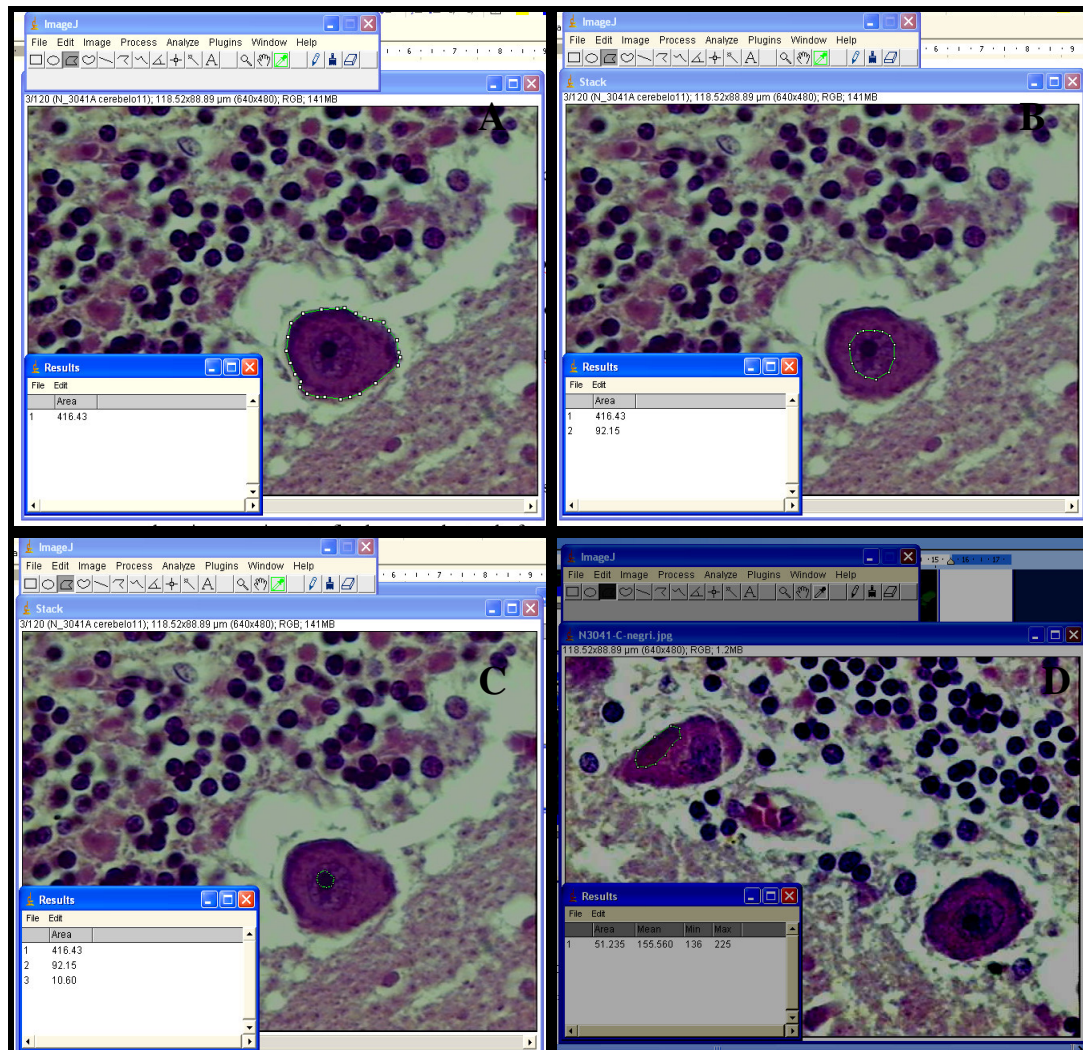
Os fragmentos incluídos em resina pura foram colocados na estufa a 60°C durante 72 horas para polimerização. Por meio do uso de navalha de vidro, foram obtidos cortes semi-finos de 0,5µm dos blocos de resina, estes foram, então, colocados em lâminas histológicas e corados com azul de toluidina. Pela análise em microscópio estereoscópico, foram selecionadas as áreas adequadas de cada fragmento, para que estes blocos fossem adequadamente aparados de forma que nos cortes ultrafinos fossem obtidas as áreas desejadas (WILLIAMS & CARTER, 1996).

Os cortes ultrafinos de 50 a 70nm de espessura foram feitos com navalha de diamante, colocados em grades de cobre, contrastados com acetato aquoso de uranila a 3% e colocados em estufa a 37°C durante 45 minutos, sendo, posteriormente, colocados em citrato de chumbo a 1% também por 45 minutos. Em seguida, as grades foram lavadas com água milli-Q e colocadas para secar à temperatura ambiente (WILLIAMS & CARTER, 1996), tendo sido posteriormente analisadas e suas imagens capturadas, em µm, pelo microscópio eletrônico de transmissão (Zeiss EM 900).

3.2.3 Morfometria

Realizamos a comparação entre os grupos de pacientes - SE, EC e ER. Para cada grupo foram selecionados 6 casos aleatoriamente e destes foram analisadas 149 células de cada região do encéfalo para cada grupo.

A análise morfométrica foi realizada, utilizando-se o software KS300 – KONTRON ZEISS para a captura das imagens dos neurônios do cérebro, cerebelo e tronco encefálico, e o software ImageJ 1.33u (<http://rsb.info.nih.gov>) para as medições das áreas dos corpos celulares, núcleos e nucléolos dos neurônios, e de corpúsculos de inclusão intracitoplasmática quando presentes (Prancha 1).



Prancha 1 – Cortes de cerebelo de pacientes com encefalite, autopsiados no HE/UFTM, destacando os contornos para cálculo das áreas (HE, 1.600X): em A, do corpo celular neuronal; em B, do núcleo neuronal; em C, do nucléolo neuronal e em D, de corpúsculo de Negri encontrado no citoplasma do neurônio em paciente com encefalite rábica.

Para a morfometria dos neurônios, foi realizado o cálculo da média acumulada, a partir do qual foi obtido um número mínimo de células que deveriam ser medidas para que fossem obtidos valores médios apropriados, que no caso foi de 50 neurônios para avaliação das áreas dos corpos celulares, dos núcleos e dos nucléolos dos neurônios do cérebro, cerebelo e tronco encefálico (Figura 1).

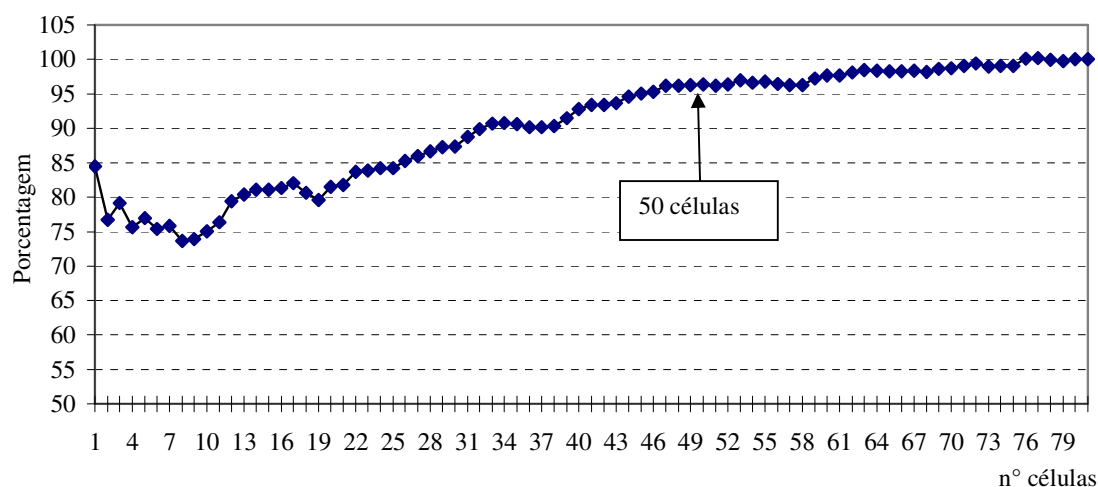


Figura 1 – Média acumulada da área de células de Purkinje no cerebelo de paciente com encefalite rábica, autopsiado no HE da FMTM, no período de 1976 a 1986, em Uberaba/MG.

3.3 *Imunofluorescência Direta para Raiva*

Para encefalites causadas pelo vírus rábico, os fragmentos do encéfalo e também de glândulas adrenais, previamente fixados em solução de formaldeído a 3,7%, foram submetidos à Imunofluorescência direta (IFD) para detecção de partículas viróticas. As glândulas adrenais foram pesquisadas pelo fato de haver relatos do encontro de corpúsculos de Negri na região medular destas glândulas, provavelmente devido ao fato dos feocromócitos derivarem da crista neural, assim como os neurônios (ALMEIDA *et al.*, 1986).

Para a realização da IFD, após a desparafinação das lâminas, foram adicionados os anticorpos específicos para o diagnóstico de Raiva – compostos de imunoglobulina de cabra, da classe G (IgG), específica para o reconhecimento dos antígenos do vírus da raiva, conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC) (Chemicon - 5199) e, como controle negativo, imunoglobulina de cabra da classe IgG marcada com FITC (Chemicon – 5202), ambos em diluição padronizada em 1 parte do anticorpo e 4 de diluente, numa diluição final de 1:5. Foram utilizadas as lâminas com os cortes a serem testados e os controles negativos, sendo um controle de anticorpo conjugado com FITC, um controle de solução diluente dos anticorpos e outro de cortes de SNC de pacientes que não tiveram comprometimento nervoso.

As lâminas foram organizadas de maneira que o controle positivo foi o primeiro a receber o conjugado e os controles negativos foram os últimos a receberem o conjugado ou solução diluente. As lâminas foram incubadas por 30 minutos a 37°C em câmara úmida, após este período, o excesso do conjugado foi desprezado e as lâminas foram lavadas levemente com PBS, com pH de 7,4. Posteriormente, as lâminas foram mergulhadas em PBS por 3 a 5 minutos (sendo um recipiente para cada paciente testado e para os controles). Uma segunda lavagem das lâminas por 3 a 5 minutos foi realizada. Em seguida, o excesso de líquido foi removido e as lâminas foram secas rapidamente ao ar antes de montá-las em meio de glicerol a 10%, pH entre 8,0 e 8,5, tendo sido cobertas com lamínulas e examinadas em microscópio de imunofluorescência em até 2 horas após a montagem (HERRMANN, 1995).

3.4 Análise Estatística

Para a análise estatística, foi confeccionado um banco de dados e a análise foi realizada com o auxílio do programa *SigmaStat 2.03*. As variáveis qualitativas foram representadas em frequência (%) e os dados semiquantitativos foram categorizados em ausente, discreto, moderado e acentuado. Na comparação relativa a gênero e cor, utilizamos o teste do qui-quadrado (χ^2). A verificação da normalidade da distribuição foi feita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal e variâncias homogêneas foram expressas em média \pm desvio padrão e aquelas que apresentaram distribuição normal e variâncias não homogêneas ou distribuição não normal, foram expressas em mediana com valores mínimo e máximo.

Na comparação dos dados do grupo sem encefalite (SE) e do com encefalite (CE) utilizamos o teste *t* de *Student* (*t*) ou de *Mann Whitney* (*T*), de acordo com dados normais ou não-normais, respectivamente. Na comparação entre os grupos SE, ER e EC utilizamos o *Anova* (*F*) ou *Kruskal Wallis* (*H*), seguidos do teste de *Tukey* ou de *Dunn*, conforme a distribuição normal ou não normal dos dados e o número de casos variassem por grupo. Para a comparação dos pesos dos encéfalos para os pacientes com idade menor ou igual a 2 anos, cujo parâmetro não foi encontrado no grupo SE, e também na comparação da relação peso encefálico/peso corporal, utilizamos o teste *t* de *Student* para uma média e comparamos com padrões de peso encefálico encontrados em autópsias de crianças com gênero e faixa etária pré-estabelecida (STOCKER & DEHNER, 2002) e com os 2% citados na literatura, respectivamente (YOUNG & YOUNG, 1998). As correlações entre os processos patológicos gerais foram verificadas pelo coeficiente de correlação de *Spearman* (r_s). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade de erro α for menor que 5% ($p < 0,05$).

3.5 Aspectos Éticos

O presente projeto já foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no dia 30/04/2004, e obteve parecer favorável, de acordo com o protocolo CEP/UFTM: 465 (Anexo XXII).

3.6 Formatação

O presente trabalho foi formatado baseado no Manual para Redação de Referências Bibliográficas baseada na NBR 6023/2002 (ALVES, 2004), no Manual para a Redação de Teses, dissertações e projetos de pesquisa (SPECTOR, 1997), sempre subordinado às Normas da ABNT.

4 Resultados

4.1 Dados Epidemiológicos

Foram revistos 1.267 laudos de autópsias, realizadas no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1986, no HE/UFTM. Destes, foram selecionados 139 (10,97%) laudos de pacientes com sinais macroscópicos de encefalite, como hiperemia, edema, hemorragia não traumática e/ou cistos, e, ainda, sinais microscópicos de encefalite, como infiltrado inflamatório, além de hiperemia e edema, quando presentes.

Na revisão dos laudos de autópsias dos pacientes com sinais de encefalite, em 53 (38,13%) casos foi possível realizar diagnóstico etiológico ou de suspeita, tendo sido encontrados 36 (25,89%) laudos de pacientes com encefalite cisticercótica; 7 (5,04%) laudos de pacientes com encefalite rábica e 1 (0,72%) laudo de paciente com encefalite viral não identificada; 6 (4,32%) laudos de pacientes com meningoencefalite, sendo 1 (0,72%) causada por *Pneumococcus* sp, 1 (0,72%) causada por *Neisseria meningitidis* e 1 (0,72%) causada por *Mycobacterium* sp, 1 (0,72%) causada por intoxicação por organofosforado e 2 (1,44%) laudos de pacientes com meningoencefalite linfocítica, de provável etiologia viral. Ainda observamos, 2 (1,44%) casos de pacientes com encefalite fúngica por *Paracoccidioides brasiliensis* e 1 (0,72%) por *Cryptococcus* sp (Tabela 1). No total de laudos analisados, a EC e a ER representaram 2,84% e 0,6%, respectivamente.

Tabela 1 - Frequência dos tipos de encefalites, de acordo com os agentes etiológicos, encontrados nos laudos de pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG no período de 1976 a 1986

Tipo de encefalite ou meningoencefalite	Agente	Frequência n (%)
Cisticercótica	<i>Cysticercus cellulosae</i>	36 (25,89)
Viral	Rábica	7 (5,04)
	Indeterminada	3 (2,16)
	<i>Pneumococcus</i> sp	1 (0,72)
Bacteriana	<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (0,72)
	<i>Mycobacterium</i> sp	1 (0,72)
	<i>Paracoccidioides</i> sp	2 (1,44)
Fúngica	<i>Cryptococcus</i> sp	1 (0,72)
Química	Organofosforado	1 (0,72)
Total		53 (38,13)

A mediana da idade foi de 26 anos (0-86 anos), sendo significativamente menor que a idade do grupo sem encefalite, cuja mediana foi 47 anos (5 – 80 anos) ($T = 15332,5$; $p < 0,001$). No entanto, quando analisamos a frequência das encefalites de acordo com a faixa etária, observamos uma maior prevalência de encefalite em indivíduos com idade maior que 18 anos e menor que 60 anos, com 67 (48,20%) casos; seguido de indivíduos com idade menor ou igual a 2 anos, com 31 (22,30%) casos; de indivíduos com idade maior que 2 e menor ou igual a 18 anos, com 25 (17,99%) casos e de indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos, com 16 (11,51%) casos (Tabela 2). Quando comparamos as faixas etárias entre os grupos com e sem encefalite, observamos diferença significativa na faixa de 18 a 60 anos, com médias de $37,40 \pm 11,31$ anos e $41,49 \pm 10,78$ anos, respectivamente ($t = -2,125$; $p = 0,036$).

Quando analisamos a idade dos pacientes com encefalite rábica (ER) e cisticercótica (EC), observamos que as médias foram $13,70 \pm 9,15$ anos e $53,44 \pm 14,43$ anos, respectivamente, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos e entre o grupo de pacientes com ER e o grupo de pacientes SE, cuja média foi de $46,99 \pm 17,75$ anos ($F = 16,662$; $p < 0,001$). No grupo com ER, 5 (71,43%) pacientes tinham idade maior que 2 anos e menor ou igual a 18 anos e 2 (28,57%) pacientes tinham idade entre 18 e 60 anos. No grupo com EC, 24 (66,67%) pacientes estavam na faixa etária entre 18 e 60 anos e 12 (33,33%) pacientes tinham idade igual ou superior a 60 anos. No grupo SE, observamos que 7 (7%) pacientes tinham idade superior a 2 anos e menor ou igual a 18 anos, 65 (65%) tinham idade entre 18 e 60 anos e 28 (28%) tinham 60 anos ou mais (Tabela 3).

Tabela 2 - Frequência de pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG no período de 1976 a 1986, segundo a idade

Idade (anos)	Frequência de Pacientes n (%)	
	CE	SE
≤ 2	31 (22,30)	0 (0)
2 — 18	25 (17,99)	7 (7)
18 — 60	67 (48,20)	65 (65)
≥ 60	16 (11,51)	28 (28)
Total	139 (100)	100 (100)

Siglas: CE - grupo de pacientes com encefalite; SE - grupos de pacientes sem encefalite

Tabela 3 – Frequência de pacientes autopsiados com encefalite rábica, cisticercótica e sem encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG no período de 1976 a 1986, segundo a idade

Idade (anos)	Frequência de Pacientes n (%)		
	ER	EC	SE
≤ 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 — 18	5 (71,43)	0 (0)	7 (7)
18 — 60	2 (28,57)	24 (66,67)	65 (65)
≥ 60	0 (0)	12 (33,33)	28 (28)
Total	7 (100)	36 (100)	100 (100)

Siglas: EC - grupo de pacientes com encefalite cisticercótica; ER - grupo de pacientes com encefalite rábica; SE - grupo de pacientes sem encefalite

Com relação à cor e ao gênero, observamos diferença estatisticamente significativa entre masculino e feminino, brancos ou não brancos ($\chi^2 = 5,557$, $p = 0,034$), sendo a maioria composta por indivíduos da cor branca e do gênero masculino 58 (41,73%) (Tabela 4). Quando analisamos os pacientes com ER e EC, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre as categorias de cor e gênero, porém observamos um predomínio de pacientes do gênero masculino e cor branca nos casos de EC com 15 (41,67%) casos e do gênero masculino nos casos de ER com 4 (57,14%) casos.

Com relação à ocorrência de encefalites no período do estudo, observamos que houve um aumento de 1976 a 1981, sendo que o pico máximo foi em 1981 com 20 (14,39%) casos, com queda crescente após este período (Tabela 5).

Dos 139 casos estudados, em 110 (79,14%) casos constavam do laudo a naturalidade e a residência, sendo 52 (37,41%) pacientes naturais e residentes em Uberaba, 34 (24,46%) eram residentes em Uberaba, porém procedentes de outras cidades, assim como outros 24 (17,27%) que eram naturais e procedentes de outras 47 cidades do estado de Minas Gerais, de 9 cidades do estado de São Paulo e de 5 cidades de estados como Goiás, Paraíba, Paraná e Rio Grande do Sul, e de 1 cidade de Portugal. Todos os casos de ER eram naturais e residentes em Uberaba, enquanto nos casos de EC 17 (47,2%) eram naturais e/ou residentes em Uberaba.

Tabela 4 - Frequência dos pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, em Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a cor e o gênero

Gênero	Cor n(%)		Total n (%)
	Branca	Não-branca	
Masculino	58 (41,73)	20 (14,39)	78 (56,12)
Feminino	34 (24,46)	27 (19,42)	61 (43,88)
Total	92 (66,19)	47 (33,81)	139 (100)

$$\chi^2 = 5,557, p = 0,034$$

Tabela 5 – Frequência anual de encefalites em pacientes autopsiados no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986

Ano	Frequência	
	n	(%)
1976	15	10,79
1977	13	9,35
1978	14	10,07
1979	14	10,07
1980	19	13,67
1981	20	14,39
1982	16	11,51
1983	10	7,19
1984	7	5,04
1985	3	2,16
1986	8	5,76
Total	139	100

Dentre as possíveis causas de morte, observamos prevalência, em todas as faixas etárias, de causas infecciosas, como encefalite cisticercótica, viral ou fúngica; hepatite infecciosa; broncopneumonia e septicemia, em 87 (62,59%) casos. Ainda foram observadas outras causas de morte, como as cardiovasculares, dentre elas edema pulmonar, desidratação, hemorragia e aneurisma, em 12 (8,63%) casos; digestivas, como helmintíases e insuficiência hepática, em 3 (2,16%) casos e outras mal definidas em 37 (26,62%) casos (Tabela 6). Quando analisamos as causas de morte por faixa etária, das 31 crianças com idade menor ou igual a 2 anos, 21 (67,70%) tiveram a causa infecciosa como principal causa de morte. Considerando aquelas com até 6 meses de idade, a causa infecciosa esteve presente em 15 (48,40%) casos, com envolvimento, principalmente, do sistema respiratório.

Tabela 6 - Causas de morte entre os pacientes autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade

Idade (anos)	Causas de morte n (%)			
	Infecciosa	Cardiovascular	Digestiva	Mal defi nida
≤ 2	21 (15,11)	3 (2,16)	1 (0,72)	6 (4,32)
2 — 18	16 (11,51)	2 (1,44)	1 (0,72)	6 (4,32)
18 — 60	37 (26,62)	7 (5,04)	1 (0,72)	22 (15,83)
≥ 60	13 (9,35)	0 (0)	0 (0)	3 (2,16)
Total	87 (62,59)	12 (8,63)	3 (2,16)	37 (26,62)

Dos 139 laudos de indivíduos autopsiados com encefalites, em 76 (54,67%), distribuídos entre as diferentes faixas etárias, foi possível a coleta de dados para o cálculo do IMC, sendo que destes verificamos que 34 (44,74%) pacientes eram eutróficos, 25 (32,89%) estavam com baixo peso, 6 (7,89%) estavam com muito baixo peso, 6 (7,89%) com sobrepeso, 3 (3,95%) estavam em fase de risco nutricional e 2 (2,63%) eram obesos. Dos pacientes com idade superior a 18 anos e inferior a 60 anos, em 39 (51,32%), observamos que a mediana do IMC foi de 20,03 (9,17 – 34,72) kg/m².

De acordo com os valores propostos para esta faixa etária, 23 (30,26%) pacientes eram eutróficos ($18 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), 10 (13,16%) indivíduos apresentaram baixo peso ($\text{IMC} < 18 \text{ kg/m}^2$), 4 (5,26%) apresentaram sobrepeso ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$) e 2 (2,63%) estavam obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) (Tabela 7). Dos pacientes idosos, com idade igual ou maior que 60 anos, foi possível o cálculo do IMC em 7 (9,21%), sendo que para estes a mediana do IMC foi de 17,38 (10,74 – 38,45) kg/m², sendo que 6 (7,89%) apresentaram baixo peso ($\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$) e 1 (1,32%) apresentou sobrepeso ($\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$) (Landi *et al.*, 1999).

Dentre os pacientes com idade superior a 2 anos e menor ou igual a 18 anos, foi possível calcular o IMC em 8 (10,53%) e observamos que 4 (5,26%) apresentaram baixo peso e 4 (5,26%) eram eutróficos. Já para os pacientes com idade inferior a 2 anos, observamos uma prevalência de baixo peso e muito baixo peso em 12 (15,78%) crianças, 3 (3,95%) crianças estavam em risco nutricional, 7 (9,21%) crianças eram eutróficas e 1 (1,32%) criança estava com sobrepeso. Os pacientes com EC apresentaram IMC de 19,86 (10,74 – 38,45) kg/m², sendo que 2 (2,63%) apresentaram IMC maior que 30kg/m² e para os com ER não foi possível calcular o IMC, devido à falta de informações nos laudos.

Tabela 7 – Frequência de pacientes, autopsiados com encefalite no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo o estado nutricional e a idade

Idade (anos)	Estado Nutricional						Total
	n (%)						
	MBP	BP	RN	E	SP	O	
≤ 2	6 (7,89)	6 (7,89)	3 (3,95)	7 (9,21)	1 (1,32)	0 (0)	23 (30,26)
2 — 18	0 (0)	4 (5,26)	0 (0)	4 (5,26)	0 (0)	0 (0)	8 (10,53)
18 — 60	0 (0)	10 (13,16)	0 (0)	23 (30,26)	4 (5,26)	2 (2,63)	39 (51,32)
≥ 60	0 (0)	5 (6,58)	0 (0)	0 (0)	1 (1,32)	0 (0)	6 (7,89)
Total	6 (7,89)	25 (32,89)	3 (3,95)	34 (44,74)	6 (7,89)	2 (2,63)	76 (100)

Siglas: MBP = muito baixo peso; BP = baixo peso; RN = risco nutricional; E = eutrofia; SP = sobrepeso; O = obesidade

Na comparação entre os pesos dos encéfalos de pacientes SE e pacientes CE, observamos as medianas de 1.230g (950 – 1.500g) e 1.220g (225 - 1.780g), respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos. Na avaliação dos pesos dos encéfalos nas diferentes faixas etárias, não foi possível compararmos os grupos SE e CE apenas na faixa etária igual ou inferior a 2 anos, porém, entre os outros grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 8). No grupo SE não foi observada diferença significativa entre as diferentes faixas etárias. O peso do encéfalo para os pacientes com idade menor ou igual a 2 anos foi comparado com padrões de peso encefálico encontrados em autópsias de crianças com gênero e faixa etária pré-estabelecida, porém não foram encontradas diferenças significativas.

Tabela 8 – Pesos dos encéfalos de pacientes, do grupo com encefalite ou sem encefalite, autopsiados no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade

Idade (anos)	Peso do encéfalo (g) Med (Mín – Máx)	
	CE	SE
≤ 2	690 (225 – 1.050)	*
2 — 18	1.265 (1.100 – 1.780)	1.400 (1.000 – 1.440)
18 — 60	1.220 (1.000 – 1.500)	1.240 (1.000 – 1.500)
≥ 60	1.250 (900 – 1.400)	1.200 (950 – 1.400)

Siglas: CE: grupo de pacientes com encefalite; SE grupo de pacientes sem encefalite (controle)

* Valores não existentes, pois o grupo sem encefalite, apesar de formado ao acaso, não apresentou pacientes com idade igual ou inferior a 2 anos

No que diz respeito à relação do peso encefálico pelo peso corporal, observamos que, todos os casos CE tiveram a relação significativamente maior que 2% ($p < 0,05$), enquanto nos casos SE não foi observada diferença significativa. E ainda, na faixa etária menor ou igual a 2 anos, a relação de 13,27% foi significativamente maior que nas faixas de 18 a 60 anos, com 2,42%, e maior ou igual a 60 anos, com 2,69%. Também observamos diferença significativa entre as faixas etárias de 2 a 18 anos, com 4,33%, e de 18 a 60 anos ($H = 41.603$, $p < 0,001$). Quando comparamos, dentro da mesma faixa etária, as relações do grupo CE e do SE, não observamos diferença significativa e dentro do grupo SE, também não observamos diferença significativa entre as faixas etárias (Tabela 9).

Tabela 9 – Pesos dos encéfalos e relação Peso encefálico/Peso corporal dos pacientes com encefalite autopsiados no HE/UFTM, Uberaba/MG, no período de 1976 a 1986, segundo a idade

Faixa etária (anos)	Peso do encéfalo/Peso corporal (%) Med (Mín – Máx)	
	CE	SE
≤ 2	13,27 (8,26 – 19,18)*	—
2 — 18	4,33 (2,65 – 8,15)●	2,78 (1,57 – 8,70)
18 — 60	2,42 (1,48 – 4,68)*, ●	2,34 (1,76 – 4,07)
≥ 60	2,69 (2,17 – 4,91)*	2,53 (1,36 – 3,45)

Siglas: CE: grupo de pacientes com encefalite; SE grupo de pacientes sem encefalite teste de *Dunn*: $H = 36.431$, $p < 0,001$; * diferença significativa entre os 3 grupos de pacientes;

● diferença significativa entre os 2 grupos de pacientes

4.2 Análise Morfológica

4.2.1 Histoquímica

De todos os 139 casos de encefalites encontrados, foram recuperados encéfalos, fragmentos, blocos e/ou lâminas de 71 (51,08%) casos, sendo analisados, sob microscopia de luz, 64 (90,14%) cérebros, 53 (74,65%) cerebelos e 45 (63,38%) troncos encefálicos, sendo que em alguns casos não foi possível a análise de todas regiões por falta de material. Foram pesquisados os agentes etiológicos e as alterações histopatológicas relacionadas às meninges, aos vasos sanguíneos, ao parênquima, às células da glia e aos neurônios.

Dentre os 71 casos, analisamos 14 (19,72%) casos de EC, 5 (7,04%) casos de ER, 2 (2,82%) casos de meningoencefalite bacteriana, sendo um caso por cocos gram positivos e outro por bacilos álcool-ácido-resistente (BAAR), 1 (1,41%) caso de encefalite fúngica por *Cryptococcus* sp, nos demais 49 (69,01%) casos, analisados não foi possível definir o agente etiológico.

Das regiões analisadas, 53 (82,81%) cérebros, 48 (90,57%) cerebelos e 24 (53,33%) troncos encefálicos apresentaram meninges. Observamos espessamento em 39 (73,59%) meninges cerebrais, 32 (66,67%) meninges cerebelares e 19 (79,17%) meninges do tronco encefálico. Sendo que 19 (35,85%) meninges cerebrais, 26 (54,17%) meninges cerebelares e 11 (45,83%) meninges do tronco encontraram-se espessadas de forma aguda às custas de hiperemia, edema, hemorragia e/ou infiltrado inflamatório, enquanto o espessamento crônico foi observado em 20 (37,74%) meninges cerebrais, 5 (10,42%) meninges cerebelares e 8 (33,33%) meninges do tronco devido à deposição de colágeno e infiltrado inflamatório (Tabela 10). Nos casos de ER, observamos 1 (20%) caso de fibrose no espaço subaracnóideo cerebral e nos 3 (60%) casos, observamos hemorragia no espaço subaracnóideo do tronco encefálico. Nos casos de EC, observamos fibrose meníngea em 8 (57,10%) cérebros e 3 (21,40%) troncos encefálicos, enquanto a hemorragia subaracnóidea foi detectada em 8 (57,10%) cérebros, 1 (7,10%) cerebelo e 5 (35,70%) troncos encefálicos.

4 Resultados

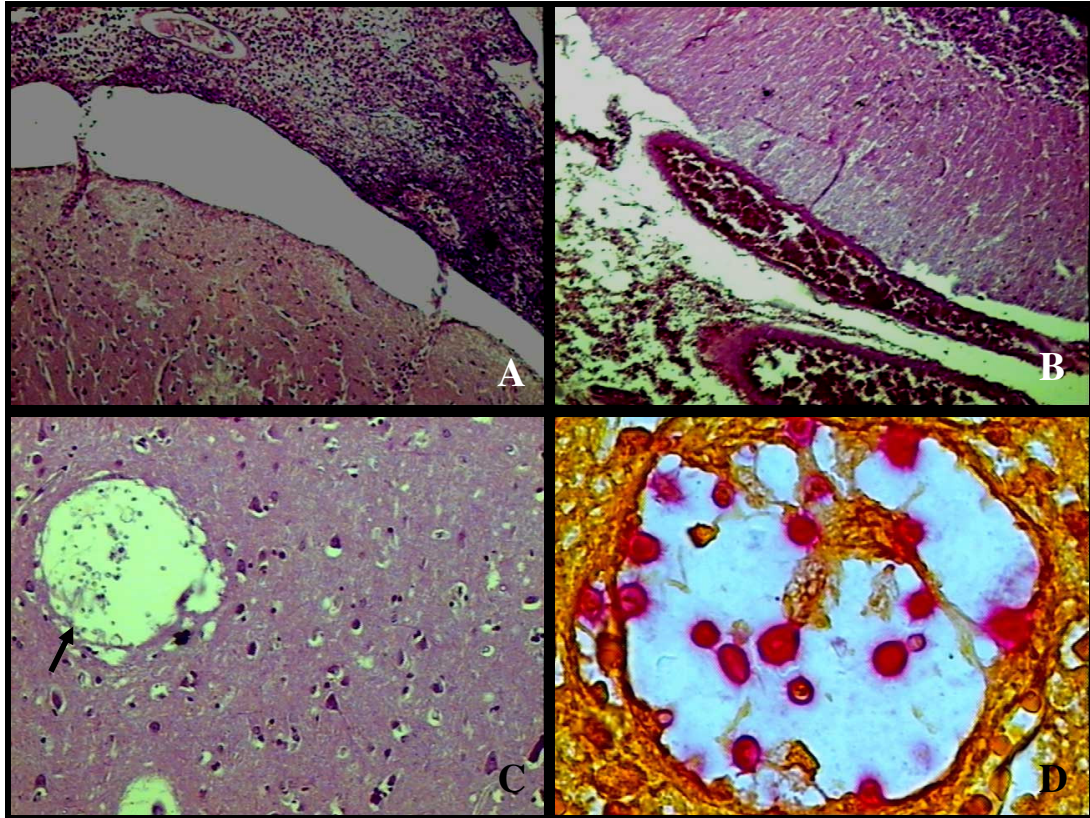
Tabela 10 – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nas meninges cerebrais, cerebelares e do tronco encefálico de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG

Local n (%)	Intensidade	Processos patológicos n (%)							
		Espessamento		Hiperemia	Edema	Leucocitose	Hemorragia	Infiltrado Inflamatório	Hemossiderose
		Agudo	Crônico						
53 (100)	CR	19(35,85)	20(37,74)						
	A			38(71,70)	25(47,17)	3(5,66)	18(33,96)	16(30,19)	0(0)
	M			4(7,55)	6(11,32)	1(1,89)	1(1,89)	5(9,43)	0(0)
	D			5(9,43)	8(15,09)	4(7,55)	2(3,77)	17(32,08)	0(0)
	N	14(26,40)		6(11,32)	14(26,42)	45(84,91)	32(60,38)	15(28,30)	0(0)
48 (100)	CB	26(54,17)	5(10,42)						
	A			34(70,83)	20(41,67)	0(0,00)	12(25,00)	9(18,75)	2(4,17)
	M			2(4,17)	2(4,17)	1(2,08)	2(4,17)	5(10,42)	0(0)
	D			5(10,42)	10(20,83)	9(18,75)	4(8,33)	13(27,08)	0(0)
	N	17(35,40)		7(14,58)	16(33,33)	38(79,17)	30(62,50)	21(43,75)	0(0)
24 (100)	TE	11(45,83)	8(33,33)						
	A			16(66,67)	10(41,67)	1(4,17)	4(16,67)	4(16,67)	1(2,08)
	M			2(8,33)	2(8,33)	0(0)	0(0)	4(16,67)	0(0)
	D			3(12,50)	6(25)	4(16,67)	3(12,50)	10(41,67)	1(2,08)
	N	5(20,80)		3(12,50)	6(25)	19(79,17)	17(70,83)	6(25)	0(0)

Onde: CR = cérebro; CB = cerebelo; TE = tronco encefálico; A = Acentuado, M = moderado, D = discreto, N = ausente; n = número de casos

Obs.: Nos casos em que o somatório de frequência é superior a 100, este se justificou pela concomitância de processos patológicos

O infiltrado inflamatório foi predominantemente mononuclear e discreto em 17 (32,08%) meninges cerebrais, 13 (27,08%) meninges cerebelares e 10 (41,67%) meninges do tronco encefálico. Observamos um predomínio de edema acentuado em 25 (47,178%) meninges cerebrais, em 20 (41,67%) meninges cerebelares e em 10 (41,67%) meninges do tronco. A hiperemia e a hemorragia acentuadas também foram predominantes em 38 (71,70%) e 18 (33,96%) meninges cerebrais, em 34 (70,83%) e 12 (25%) meninges cerebelares e em 16 (66,66%) e 4 (16,66%) meninges do tronco, respectivamente. Nos 2 (2,82%) casos de meningoencefalite bacteriana, nas meninges cerebrais, observamos infiltrado inflamatório acentuado do tipo polimorfonuclear associado a edema e hemorragia moderados (Prancha 2). Observamos ainda, leucocitose em 8 (15, 09%) meninges cerebrais, em 10 (20,83%) cerebelares e em 5 (20,83%) do tronco. Observamos, ainda, a correlação entre o infiltrado inflamatório e a leucocitose nas meninges cerebrais, porém esta não foi significativa ($r_s = 0,22$, $p = 0,1$). Nas demais regiões estudadas não foi observada a correlação entre a leucocitose e o infiltrado inflamatório ($p > 0,005$).



Prancha 2 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite, autopsiados no HE/UFTM. Em A, meninge cerebral com infiltrado inflamatório polimorfonuclear acentuado, invadindo o parênquima cerebral (HE, 200x); em B, meninge cerebelar com hiperemia acentuada e hemorragia (HE, 200x); em C, parênquima cerebral com aglomerado de leveduras de *Cryptococcus* sp (seta) (HE, 400x) e em D, aglomerado de leveduras de *Cryptococcus* sp, destacadas em vermelho (MC, 1.600x).

A Tabela 11 mostra que, na análise do parênquima, observamos que o edema foi predominantemente discreto em 22 (34,38%) cérebros, 23 (43,40%) cerebelos e 15 (33,33%) troncos encefálicos. O infiltrado inflamatório monocuclear, categorizado de moderado a acentuado, foi predominante em 22 (34,38%) cérebros, 13 (24,53%) cerebelos e 16 (35,56%) troncos encefálicos. Observamos hemorragia principalmente no cérebro em 15 (23,44%) casos e no tronco em 6 (13,33%) casos, e a hemossiderose foi observada no cérebro e no tronco encefálico com 2 (3,12%) casos e 2 (4,44) casos, respectivamente. Em alguns casos, houve regiões com rarefação parenquimatosa, cuja aparência era semelhante a edema intersticial, no entanto, questionamos a presença de microorganismos, porém quando submetidas a colorações específicas para bactérias e fungos, estas foram negativas, exceto em um caso que foi positivo para *Cryptococcus* sp (Prancha 2), confirmando a suspeita inicial de edema intersticial.

Nos casos de EC, observamos nas áreas parenquimatosas circunvizinhas aos cisticercos, fibrose em 6 (42,86%) casos, calcificação em 1 (7,14%) caso e a ocorrência de células gigantes em 2 (14,28%) casos (Prancha 3). Ainda foram observados infiltrado inflamatório mononuclear em 4 (28,6%) cérebros, 3 (21,40%) troncos encefálicos e 1 (7,10%) cerebelo, bem como hemorragia intra-parenquimatosa focal em 2 (14,30%) cérebros e 1 (7,10%) tronco encefálico. Nos casos de ER, observamos infiltrado inflamatório parenquimatoso de moderado a acentuado em 3 (60%) casos no cérebro e no tronco encefálico, além de hemorragia moderada em 2 (40%) cérebros.

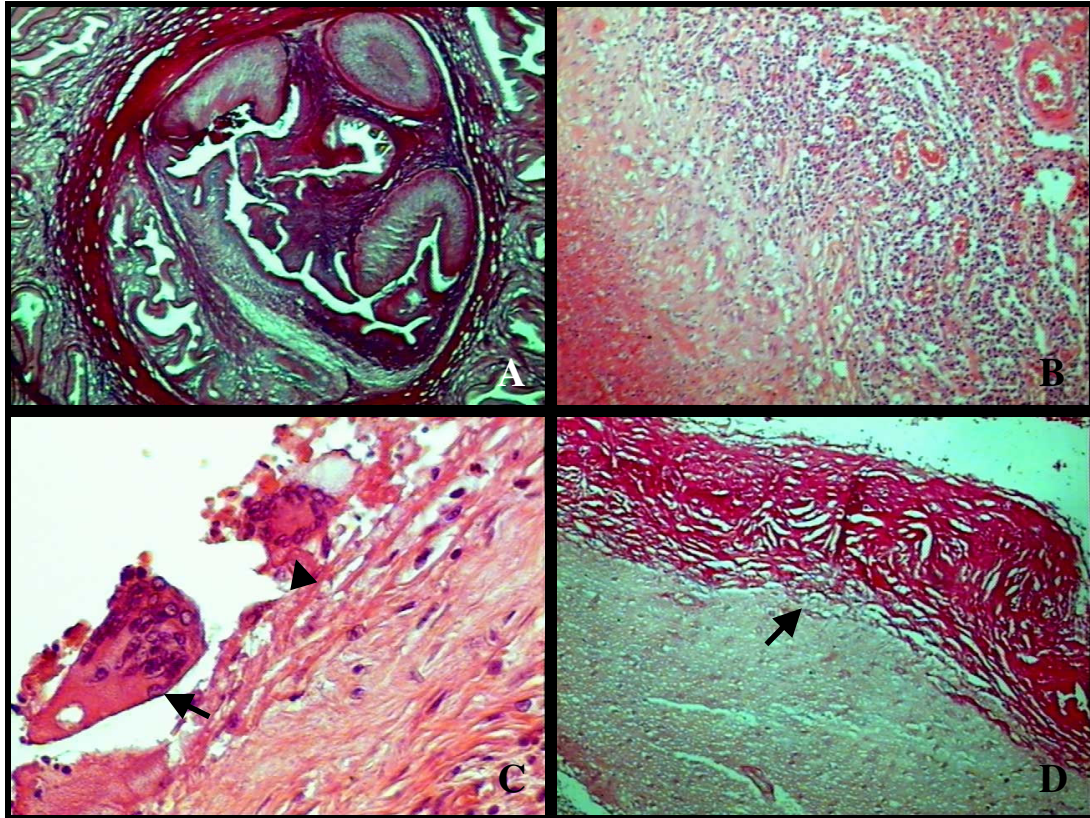
Tabela 11 – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nos parênquimas cerebrais, cerebelares e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986, no HE/UFTM em Uberaba/MG

Local	Intensidade	Processos Patológicos			
		Edema	Infiltrado Inflamatório	Hemorragia	Hemossiderose
n (%)		n (%)			
CR	A	18(28,12)	15(23,44)	4(6,25)	0(0)
	M	17(26,56)	7(10,94)	5(7,81)	2(3,12)
	D	22(34,38)	4(6,25)	6(9,38)	0(0)
	N	7(10,94)	38(59,38)	49(76,56)	0(0)
64 (100)					0(0)
CB	A	6(11,32)	7(13,21)	0(0)	
	M	16(30,19)	6(11,32)	0(0)	0(0)
	D	23(43,40)	3(5,66)	2(3,77)	0(0)
	N	8(15,09)	37(69,81)	51(96,23)	0(0)
53 (100)					0(0)
TE	A	12(26,67)	7(15,56)	0(0)	0(0)
	M	11(24,44)	9(20)	1(2,22)	0(0)
	D	15(33,33)	6(13,33)	5(11,11)	2(4,44)
	N	7(15,56)	23(51,11)	39(86,67)	0(0)
45 (100)					0(0)

Onde: CR = cérebro; CB = cerebelo; TE = tronco encefálico; A = Acentuado, M = moderado,

D = discreto, N = ausente; n = número de casos

Obs.: Nos casos em que o somatório de frequência é superior a 100, este se justifica pela concomitância de processos patológicos



Prancha 3 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite cisticercótica, destacando o parasita e alguns dos processos patológicos gerais encontrados na área de interface hospedeiro-parasita: em A, – escólex de cisticerco em cérebro (PS, 100x); em B, hiperemia e infiltrado inflamatório acentuados (HE, 200x); em C, ocorrência de células gigantes do tipo corpo estranho (seta) e do tipo Langhans (cabeça de seta) (HE, 800x) e em D, fibrose acentuada (seta) (PS, 100x).

Com relação à avaliação dos vasos sanguíneos, observamos espessamento em 12 (18,75%) cérebros, 5 (9,44%) cerebelos e 10 (2,20%) troncos encefálicos (Tabela 12), sendo principalmente devido a passagem de líquido através da parede do vaso sanguíneo. O infiltrado inflamatório perivascular discreto predominou em 21(32,81%) cérebros, 10 (18,87%) cerebelos e 16 (35,56%) troncos encefálicos e foi predominantemente mononuclear, do tipo linfoplasmocitário. O edema perivascular variou de moderado a acentuado em 56 (87,50%) cérebros, 30 (55,60%) cerebelos e 34 (75,55%) troncos encefálicos. Já a hiperemia foi predominantemente acentuada em 49 (76,56%) cérebros, 40 (75,47%) cerebelos e 35 (77,78%) troncos encefálicos. A leucocitose foi observada, de discreta a moderada, em 20 (31,25%) cérebros, 16 (30,19%) cerebelos e 18 (40,00%) troncos encefálicos. Nos 2 (2,82%) casos de meningoencefalite bacteriana, observamos edema e infiltrado inflamatório perivascular discretos no parênquima cerebral.

No que tange às células da glia, observou-se que os oligodendrócitos sofreram proliferação em 33 (51,57%) cérebros, 17 (32,07%) cerebelos e 18 (40,01%) troncos encefálicos (Tabela 13). De modo semelhante, as células da micróglia também sofreram proliferação em 39 (60,94%) cérebros, 23 (43, 40%) cerebelos e 23 (51,11%) troncos encefálicos. Outra alteração encontrada nestas células foi a transformação em células com citoplasma aumentado de volume e vacuolado, chamadas células grânulo-adiposas em 3 (4,69%) cérebros, 3 (5,66%) cerebelos e 5 (11,11%) troncos encefálicos. Já os astrócitos sofreram proliferação e/ou aumento do volume (astrócitos gemistocíticos) (Prancha 4), indicando gliose em 35 (54,69) cérebros, 21 (39,62%) cerebelos e 22 (48,89%) troncos encefálicos, sendo que em áreas de gliose recente observamos muitos astrócitos gemistocíticos, enquanto que em áreas de gliose antiga, o tecido tinha aspecto mais fibrilar e eosinofílico, com poucos núcleos devido à fagocitose das células lesadas. A gliose, nos casos de EC, foi observada na interface hospedeiro-parasita.

4 Resultados

Tabela 12 – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nos vasos e áreas perivasculares dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG

Local	Intensidade	Processos patológicos					
		n (%)					
n (%)		Espessamento	Infiltrado inflamatório	Edema perivascular	Hiperemia	Leucocitose	Hemorragia
CR	A	1(1,56)	8(12,50)	33(51,56)	49(76,56)	7(10,94)	4(6,25)
	M	9(14,06)	9(14,06)	23(35,94)	7(10,94)	6(9,38)	4(6,25)
	D	2(3,13)	21(32,81)	7(10,94)	3(4,69)	14(21,87)	4(6,25)
	N	52(81,25)	26(40,63)	1(1,56)	5(7,81)	37(57,81)	52(81,25)
64 (100)	A	0(0)	2(3,77)	18(33,96)	40(75,47)	3(5,66)	0(0)
	M	4(7,55)	4(7,55)	12(22,64)	6(11,32)	4(7,55)	1(1,89)
	D	1(1,89)	10(18,87)	20(37,74)	5(9,43)	12(22,64)	1(1,89)
	N	48(90,56)	37(69,81)	3(5,66)	2(3,78)	34(64,15)	51(96,22)
CB	A	1(2,22)	8(17,78)	23(51,10)	35(77,78)	6(13,33)	0(0)
	M	5(11,11)	6(13,33)	11(24,45)	6(13,33)	8(17,78)	1(2,22)
	D	4(8,89)	16(35,56)	11(24,45)	3(6,67)	10(22,22)	5(11,11)
	N	35(77,78)	15(33,33)	0(0)	1(2,22)	21(46,67)	39(86,67)
TE	A	1(2,22)	8(17,78)	23(51,10)	35(77,78)	6(13,33)	0(0)
	M	5(11,11)	6(13,33)	11(24,45)	6(13,33)	8(17,78)	1(2,22)
	D	4(8,89)	16(35,56)	11(24,45)	3(6,67)	10(22,22)	5(11,11)
	N	35(77,78)	15(33,33)	0(0)	1(2,22)	21(46,67)	39(86,67)
45 (100)	A	1(2,22)	8(17,78)	23(51,10)	35(77,78)	6(13,33)	0(0)
	M	5(11,11)	6(13,33)	11(24,45)	6(13,33)	8(17,78)	1(2,22)
	D	4(8,89)	16(35,56)	11(24,45)	3(6,67)	10(22,22)	5(11,11)
	N	35(77,78)	15(33,33)	0(0)	1(2,22)	21(46,67)	39(86,67)

Onde: CR = cérebro; CB = cerebelo; TE = tronco encefálico; A = Acentuado, M = moderado, D = discreto, N = ausente; n = número de casos
 Obs.: Nos casos em que o somatório de frequência foi superior a 100, este se justificou pela concomitância de processos patológicos

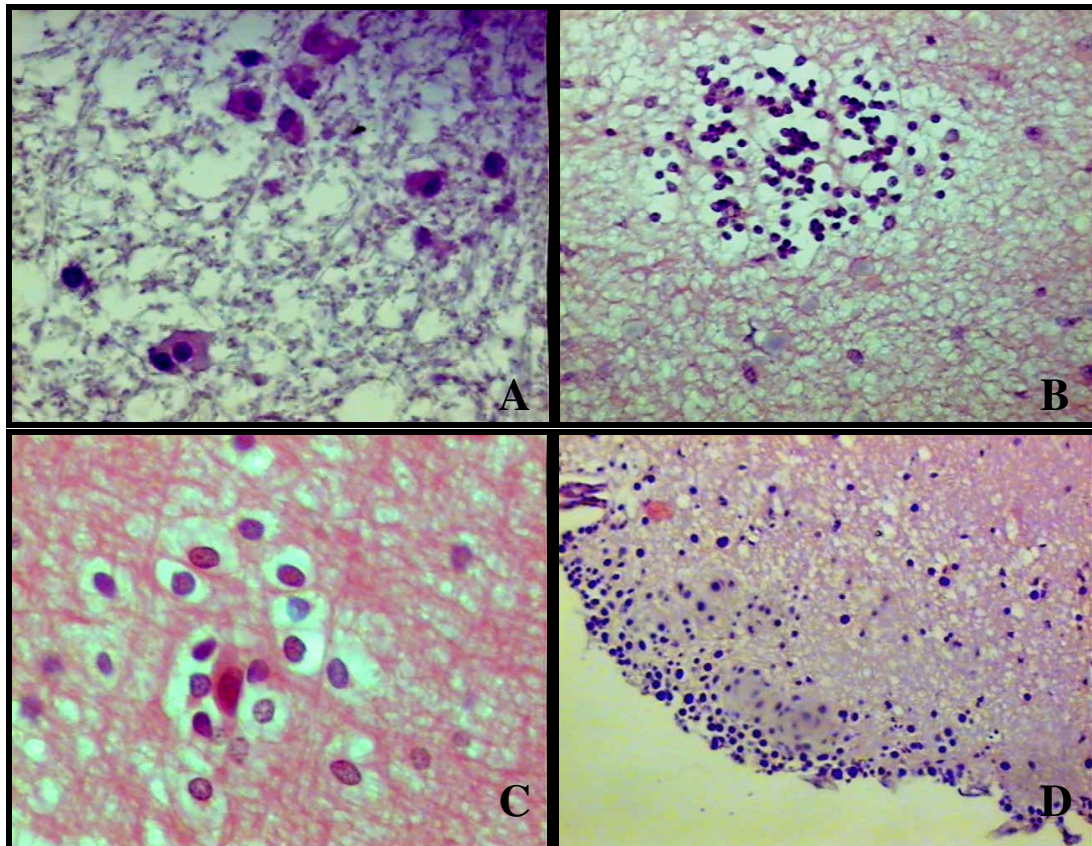
4 Resultados

Tabela 13 – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nas células da glia dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG

Local	Intensidade	Processos patológicos n (%)					
		Oligodendrócito		Micróglia		Astrócito	
		Proliferação	Hipo celularidade	Proliferação	Transformação	Gliose	Corpos amiláceos
		n (%)					
CR	A	12(18,75)	0(0)	12(18,75)	1(1,56)	14(21,88)	7(10,94)
	M	10(15,63)	1(1,56)	13(20,31)	0(0)	8(12,5)	3(4,68)
	D	11(17,19)	0(0)	14(21,88)	2(3,13)	13(20,31)	4(6,25)
	N	31(48,44)	63(98,44)	25(39,06)	61(95,31)	29(45,31)	50(78,13)
64 (100)	A	5(9,43)	1(1,89)	4(7,55)	0(0)	6(11,32)	3(5,65)
	M	8(15,09)	0(0)	14(26,42)	0(0)	10(18,87)	1(1,88)
	D	4(7,55)	1(1,89)	5(9,43)	3(5,66)	5(9,43)	4(3,47)
	N	36(67,92)	51(96,23)	30(56,60)	50(94,34)	32(60,38)	45(84,9)
53 (100)	A	7(15,56)	0(0)	8(17,78)	0(0)	10(22,22)	3(6,67)
	M	7(15,56)	0(0)	10(22,22)	4(8,89)	8(17,78)	2(4,44)
	D	4(8,89)	0(0)	5(11,11)	1(2,22)	4(8,89)	6(13,33)
	N	27(60)	45(100)	22 (48,89)	40(88,89)	23(51,11)	34(75,56)
45 (100)	A	7(15,56)	0(0)	8(17,78)	0(0)	10(22,22)	3(6,67)
	M	7(15,56)	0(0)	10(22,22)	4(8,89)	8(17,78)	2(4,44)
	D	4(8,89)	0(0)	5(11,11)	1(2,22)	4(8,89)	6(13,33)
	N	27(60)	45(100)	22 (48,89)	40(88,89)	23(51,11)	34(75,56)

Onde: CR = cérebro; CB = cerebelo; TE = tronco encefálico; A = Acentuado, M = moderado, D = discreto, N = ausente; n = número de casos

Obs.: Nos casos em que o somatório de frequência é superior a 100, este se justificou pela concomitância de processos patológicos



Prancha 4 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite, autopsiados no HE/UFTM, destacando processos patológicos gerais encontrados nas células da glia: em A, aumento do número e do volume do citoplasma dos astrócitos (gliose) (HE, 1.600X); em B, formação de nódulo glial (HE, 400X); em C, neurônio necrótico envolto por células da micróglia (neuronofagia) (HE, 1.600X) e em D, ocorrência de corpúsculos amiláceos subpiaais, corados basofilicamente, em quantidade acentuada em paciente adulto jovem.

Além disso, observamos também alterações degenerativas basofílicas, de aspecto lamelar, PAS positivas nos processos terminais astrocitários, denominadas corpos amiláceos, tanto nas regiões subependimárias, subpiais, perivascularares como também no parênquima em 14 (21,86%) cérebros, 8 (15,10%) cerebelos e 11 (24,44%) troncos encefálicos, sendo acentuado o aparecimento destes em alguns casos, conforme mostra a Tabela 13. O aparecimento foi mais evidente em pacientes idosos, porém também acometeu adultos jovens de forma acentuada (Prancha 4).

De modo geral, alterações que acometem as células da glia estiveram presentes, de forma mais evidentes na maioria das encefalites e, algumas vezes, se apresentaram como formação de nódulos gliais ou associadas a eventos de morte neuronal (Prancha 4).

Na avaliação dos neurônios, observamos alterações degenerativas como cromatólise, acúmulo de lipofuscina, corpúsculos de inclusão, acúmulo de polissacarídeos e alterações fibrilares (Tabela 14). A cromatólise central, caracterizada pelo aumento global do corpo celular, com deslocamento nuclear periférico, aumento do nucléolo e dispersão dos corpúsculos de *Nissl*, foi predominantemente discreta em 10 (15,63%) cérebros, 10 (18,87%) cerebelos e 9 (20%) troncos encefálicos, sendo, no geral, mais evidente nos casos de ER e de outras encefalites. Enquanto o acúmulo de lipofuscina foi encontrado em 13 (20,32%) cérebros e 7 (15,56%) troncos encefálicos, tendo sido mais evidente no casos de EC, em que esteve presente em 8 (57,10%) casos. Os corpúsculos de inclusão foram encontrados em 5 (7,89%) cérebros, 5 (8,44%) cerebelos e 5 (11,11%) troncos encefálicos, sendo todos estes identificados como Corpúsculos de Negri, reforçando o diagnóstico prévio de encefalite rábica (Prancha 5).

4 Resultados

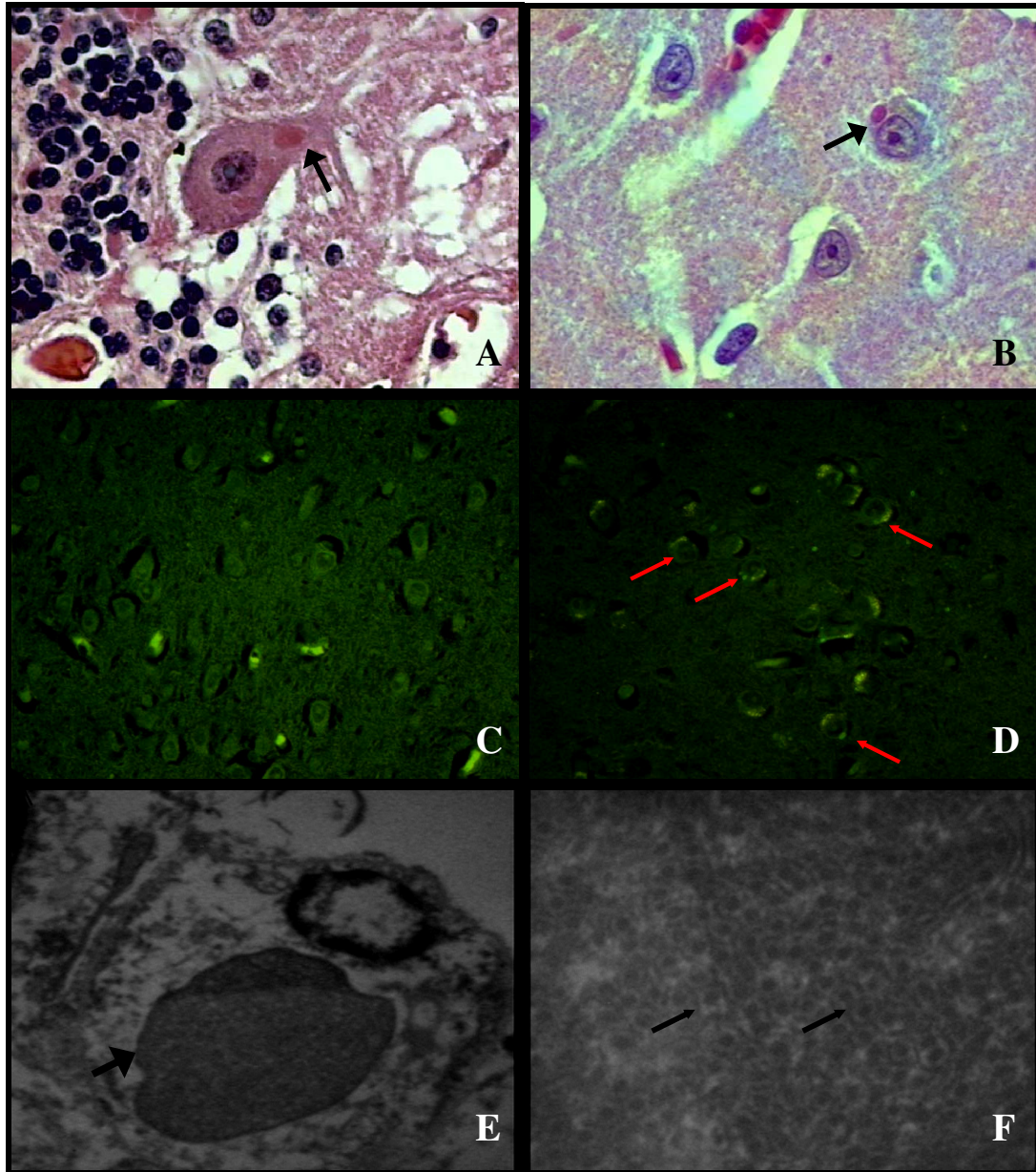
Tabela 14 – Frequência dos processos patológicos gerais encontrados nos neurônios dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes com encefalite autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG

Local	Intensidade	Processos Patológicos n (%)								
		Degeneração				Alteração fibrilar	Necrose*●	Hipotrofia	Rarefação●	Neuronofagia*
		Cromatólise	Lipofuscinoses	Corpúsculos de Inclusão	Polissacaridose					
n (%)										
CR	A	2(3,13)	2(3,13)	3(4,69)	0(0)	1(1,56)	30(46,88)	23(35,94)	0(0)	24(37,50)
	M	2(3,13)	6(9,38)	0(0)	0(0)	0(0)	18(28,13)	5(7,81)	0(0)	10(15,63)
	D	10(15,63)	5(7,81)	2(3,13)	1(1,56)	1(1,56)	13(20,31)	10(15,63)	1(1,56)	17(26,56)
	N	50(78,13)	51(79,69)	59(92,19)	63(98,44)	62(96,88)	3(4,69)	26(40,63)	63(98,44)	13(20,31)
CR	A	3 (5,66)	0(0)	1(1,89)	0(0)	1(1,89)	26(49,06)	8(15,09)	8(15,09)	7(13,21)
	M	4 (7,55)	0(0)	1(1,89)	0(0)	1(1,89)	7(13,21)	8(15,09)	5(9,43)	0(0)
	D	10 (18,87)	0(0)	3(5,66)	1(1,89)	0(0)	13(24,53)	5(9,43)	2(3,77)	4(7,55)
	N	36 (67,92)	53(100)	48(90,57)	52(98,11)	51(96,23)	7(13,21)	32(60,38)	38(71,70)	42(79,25)
TE	A	2 (4,44)	4(8,89)	0(0)	0(0)	0(0)	10(22,22)	6(13,33)	1(2,22)	5(11,11)
	M	7 (15,56)	3(6,67)	3(6,67)	0(0)	2(4,44)	15(33,33)	8(17,78)	0(0)	5(11,11)
	D	9 (20)	0(0)	2(4,44)	0(0)	1(2,22)	17(37,78)	7(15,56)	0(0)	12(26,67)
	N	26(57,78)	38(84,44)	40(88,89)	45(100)	42(93,33)	3(6,67)	24(53,33)	44(97,78)	23(51,11)

*Coeficiente de correlação de Spearman (necrose e neuronofagia) $r_s = 0,485$; $p = 0,724$; ●Coeficiente de correlação de Spearman (necrose e rarefação neuronal) $r_s = 0,861$; $p = 0,217$

Onde: CR = cérebro; CB = cerebelo; TE = tronco encefálico; A = Acentuado, M = moderado, D = discreto, N = ausente; n = número de casos

Obs.: Nos casos em que o somatório de frequência é superior a 100, este se justificou pela concomitância de processos patológicos



Prancha 5 - Cortes de encéfalo de pacientes com encefalite rábica. Em A, corpúsculo de Negri em célula de Purkinje (seta) (HE, 1.600x); em B, corpúsculo de Negri em neurônio cerebral (seta) (HE, 1.600x); em C, controle negativo (IFD, 400x); em D, imunofluorescência direta, mostrando positividade para os corpúsculos de Negri no citoplasma dos neurônios (setas) (IFD, 400x); em E, neurônio com corpúsculo intracitoplasmático maior que o núcleo (seta) (ME, 3.000x) e em F, ampliação do corpúsculo da imagem anterior, mostrando inúmeras estruturas virais (setas) (ME, 30.000x).

Ainda com relação à análise dos neurônios, a necrose, caracterizada pelo achado dos neurônios diminuídos de volume, com citoplasma eosinofílico e com padrões nucleares de picnose e cariólise, foi observada predominantemente acentuada em 30 (46,88%) cérebros e 26 (49,04%) cerebelos, já nos troncos encefálicos houve predomínio de discreto a moderado em 32 (71,11%) casos. Na encefalite rábica foi observada em todas as regiões em todos os casos e na EC foi observada principalmente em todos os cérebros e em 6 (42,90%) troncos encefálicos.

A hipotrofia neuronal, aqui caracterizada principalmente pela redução do volume celular dos neurônios, foi encontrada principalmente no cérebro e de forma acentuada em 23 (35,94%) casos, já a rarefação neuronal, neste estudo caracterizada pela redução em número dos neurônios, ocorreu principalmente nos cerebelos com 15 (28,29%) casos e não apresentou correlação significativa com a necrose, tendo ambas as alterações afetado tanto os casos de EC como também de ER.

Com relação à neuronofagia, caracterizada pelo encontro de neurônios necróticos envoltos e fagocitados por células da glia (Prancha 4), observamos principalmente no cérebro com 51(79,69%) casos, com predomínio da forma acentuada em 24 (37,50%) casos, porém não constatamos correlação significativa entre esta e a necrose.

Encontramos, ainda, estruturas eosinofílicas que suspeitamos serem corpúsculos apoptóticos em alguns casos deste estudo, porém, não realizamos técnicas imunohistoquímicas específicas que pudessem confirmar ou descartar nossas suspeitas.

4.2.2 Imunofluorescência direta para detecção de antígenos rábicos

No teste para o reconhecimento dos antígenos do vírus da Raiva, foi utilizada imunoglobulina de cabra da classe IgG conjugada com isotiocianato de fluoresceína. Observou-se que em 5 (71,43%) casos de encefalite rábica que tinham fragmentos de cérebro, cerebelo e/ou tronco encefálico, todas as regiões testadas foram positivas na detecção do vírus rábico, confirmando o diagnóstico realizado no HE (Prancha 5).

Em 5 (71,43%) casos, as glândulas adrenais foram submetidas à imunofluorescência, sendo esta negativa.

4.2.3 Morfometria e Microscopia Eletrônica de Transmissão

Na avaliação morfométrica, analisamos as áreas dos corpos celulares dos neurônios, dos núcleos e dos nucléolos das três regiões nos grupos EC, ER e SE. No grupo ER, também foi realizada a morfometria de estruturas eosinofílicas, os corpúsculos de Negri, encontradas no citoplasma das células dos neurônios.

4.2.3.1 Morfometria dos neurônios cerebrais

No cérebro, observamos que a mediana das áreas dos neurônios dos pacientes com ER, $147,02\mu\text{m}^2$ ($64,06 - 319,41\mu\text{m}^2$), foi significativamente maior que a dos pacientes com EC, $123,9\mu\text{m}^2$ ($54,56 - 411,56\mu\text{m}^2$), e do grupo SE, $134,47\mu\text{m}^2$ ($34,95 - 364,92\mu\text{m}^2$) ($H = 14,25$, $p < 0,001$) (Tabela 15). Não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos EC e SE.

Com relação às áreas dos núcleos dos neurônios cerebrais, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos.

Tabela 15 - Áreas dos corpos celulares, dos núcleos e dos nucléolos dos neurônios dos cérebros, cerebelos e dos troncos encefálicos de pacientes autopsiados, no período de 1976 a 1986 no HE/UFTM em Uberaba/MG, segundo o grupo de pacientes

Grupo	Local	Área do neurônio (μm^2)		
		Med (mín – máx)		
		corpo celular	núcleo	nucléolo
ER	CR	147,02 (64,04 – 319,41)*	54,94 (16,7 – 129,9)	6,07 (1,27 – 21,67)
	CB	349,38 (164,27 – 586,73)	75,97 (35,65 – 154,7)●●	14,13 (6,45 – 44,62)
	TE	194,83 (62,45 – 976,47)	63,58 (30,69 – 294,96)■■	7,13 (3,05 – 25,99)
SE	CR	134,47 (34,95 – 364,92)	60,05 (13,65 – 102,85) (7,68 (2,26 – 19,48)**
	CB	458,95 (105,08 – 827,13)●	97,46 (26,68 -149,31)●●	15,19 (4,7 – 45,64)
	TE	218,24 (90,98 – 516,32)	69,27 (31,76 – 162,89)	8,26 (3,29-27,81)
EC	CR	123,9 (54,56 – 411,56)	51,92 (25,58 – 106,14)	6,28 (2,06 -16,94)
	CB	333,98 (118,14 – 608,33)	65,09 (26,75 – 128,98)●●	12,83 (6,1 – 28,67)●●●
	TE	260,12 (106 – 1.158,51)■	75,55 (27,57 – 215,53)	10,87 (4,18 – 32,65)#

Onde: CR = cérebro; CB = cerebelo; TE = tronco encefálico; ER = encefalite rábica; SE = sem encefalite; EC = encefalite cisticercótica

Os valores das áreas estão expressos em mediana

Teste de Dunn

*(H = 14,255; p < 0,001); **(H = 17,422; p < 0,001);

●(H = 54,371; p < 0,001); ●●(H = 63,504, p < 0,001); ●●●(H = 15,59; p < 0,001);

■(H = 29,221; p < 0,001); ■■(H = 26,41, p < 0,001);

#(H = 78,585, p < 0,001)

As medianas das áreas dos nucléolos cerebrais dos pacientes com ER, $6,07\mu\text{m}^2$ ($1,27 - 21,67\mu\text{m}^2$), e EC, $6,28\mu\text{m}^2$ ($2,06 - 16,94\mu\text{m}^2$), foram significativamente menores que a do grupo SE, $7,68\mu\text{m}^2$ ($2,26 - 19,48\mu\text{m}^2$) ($H = 17,422$; $p < 0,001$), sem, no entanto, apresentarem diferenças entre si.

4.2.3.2 Morfometria do Cerebelo

As medianas das áreas dos corpos dos neurônios cerebelares nos pacientes com ER, $349,38\mu\text{m}^2$ ($164,27 - 586,73\mu\text{m}^2$), e EC, $333,98\mu\text{m}^2$ ($118,14 - 608,33\mu\text{m}^2$), foram significativamente menores que a dos pacientes controles, $458,95\mu\text{m}^2$ ($105,08 - 827,13\mu\text{m}^2$) ($H = 54,371$; $p < 0,001$) (Tabela 15).

Com relação às medianas das áreas dos núcleos dos neurônios cerebelares, observamos diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos, sendo que a mediana do grupo SE, $97,46\mu\text{m}^2$ ($26,68 - 149,31\mu\text{m}^2$), foi maior que a do grupo ER, $75,97\mu\text{m}^2$ ($35,65 - 154,7\mu\text{m}^2$), que foi maior que do grupo EC, $65,09\mu\text{m}^2$ ($26,75 - 128,9\mu\text{m}^2$) ($H = 63,504$, $p < 0,001$).

As medianas das áreas dos nucléolos cerebelares dos pacientes do grupo EC, $12,83\mu\text{m}^2$ ($6,1 - 28,67\mu\text{m}^2$), foi significativamente menor que dos demais grupos ($H = 15,59$; $p < 0,001$).

4.2.3.3 Morfometria do Tronco Encefálico

A mediana das áreas dos corpos dos neurônios do tronco encefálico nos pacientes com EC, $260,12\mu\text{m}^2$ ($106 - 1.151,51\mu\text{m}^2$), foi significativamente maior que as dos demais grupos ($H = 29,221$; $p < 0,001$) (Tabela 15).

Com relação às medianas das áreas dos núcleos dos neurônios do tronco encefálico, observou-se que a mediana do grupo ER, $63,58\mu\text{m}^2$ ($30,69 - 294,96\mu\text{m}^2$), foi significativamente menor que as dos demais grupos ($H= 26,41$, $p < 0,001$).

A mediana das áreas dos nucléolos do tronco encefálico dos pacientes do grupo EC, $10,87\mu\text{m}^2$ ($4,18 - 32,65 \mu\text{m}^2$), foi significativamente maior que as dos outros grupos ($H= 78,585$, $p < 0,001$).

4.2.3.4 Morfometria dos corpúsculos de Negri

Das 149 células analisadas de cada região, em 32 (21,47%) neurônios cerebrais, em 57 (38,25%) células de Purkinje e em 18 (10,27%) neurônios do tronco encefálico foram encontrados os corpúsculos de Negri (Prancha 5).

Na avaliação da área dos corpúsculos de Negri nas regiões encefálicas analisadas, observou-se que as áreas dos corpúsculos de Negri encontrados no cérebro, com $7,1\mu\text{m}^2$ ($2,74 - 33,37\mu\text{m}^2$), tiveram tamanho estatística e significativamente menor que dos encontrados no cerebelo, com $11,83\mu\text{m}^2$ ($2,4 - 51,68\mu\text{m}^2$), e no tronco encefálico, com $10,27\mu\text{m}^2$ ($2,3 - 31,79\mu\text{m}^2$) ($H = 9,862$; $p = 0,007$).

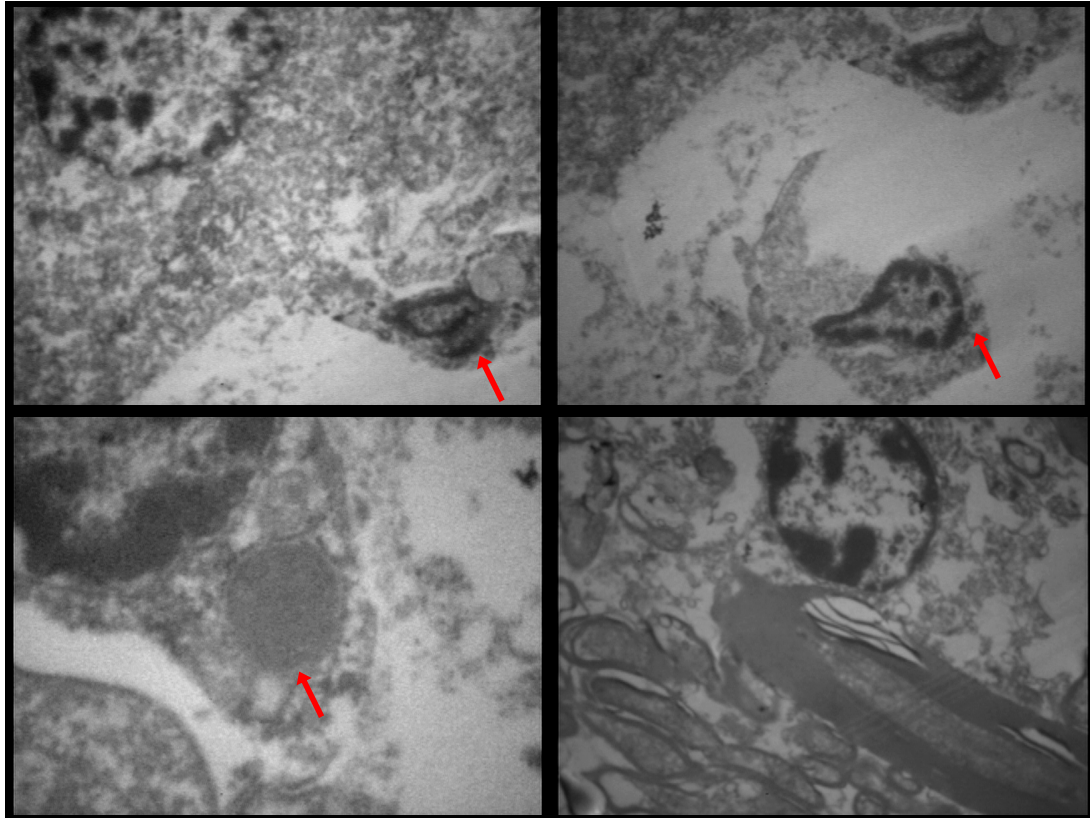
4.2.3.5 Morfometria e Microscopia Eletrônica de Transmissão de estruturas encefálicas e da glândula adrenal de pacientes com ER

Após o achado dos corpúsculos de Negri no encéfalo utilizando a técnica do HE e a imunofluorescência, realizamos a microscopia eletrônica do tecido nervoso e, no encontro destas estruturas, foi realizada a sua morfometria.

Além disso, devido ao fato de na região medular da glândula adrenal existirem células denominadas feocromócitos, cuja origem embriológica é a crista neural tal como os neurônios, investigamos também esta glândula nos pacientes do grupo ER. Assim, foi realizada a morfometria de estruturas encontradas no citoplasma das células de Purkinje no cerebelo e no citoplasma das células da região medular da glândula adrenal (feocromócitos) de pacientes com ER (Prancha 6), investigando a possibilidade destas células serem parasitadas pelos vírus rábicos e, dessa forma, estarem apresentando em seu citoplasma os corpúsculos de Negri.

Observamos uma diferença estatisticamente significativa entre as áreas das estruturas virais encontradas no cerebelo, $61,57\mu\text{m}^2$ ($48,38 - 78,94\mu\text{m}^2$), e das estruturas suspeitas de serem estruturas virais na adrenal, $97,98\mu\text{m}^2$ ($67,44 - 116,42\mu\text{m}^2$), mostrando que estas estruturas na adrenal têm tamanho superior ($T = 2,581$, $p < 0,001$).

Morfologicamente, estas estruturas tinham aparência semelhante a fibrilas colágenas, no entanto, quando comparadas com fibras colágenas encontradas próximo ao local, observamos que a mediana da área das estruturas suspeitas de serem virais, $97,98\mu\text{m}^2$ ($67,44 - 116,42\mu\text{m}^2$) foi significativamente maior que das fibrilas colágenas, $77,58\mu\text{m}^2$ ($62,68 - 97,98\mu\text{m}^2$) ($T = 7,143,5$, $p < 0,001$).



Prancha 6 – Imagens de microscopia eletrônica de transmissão de glândula adrenal (A, B e C) e encéfalo (D) de pacientes com encefalite rábica, autopsiados no HE/UFTM. Em A e B, observa-se prováveis fragmentos nucleares próximos do núcleo de outra célula (setas), confirmando a suspeita da apoptose (ME, 4.440x); em C, ocorrência de prováveis corpúsculos apoptóticos em células da região medular (seta) (ME, 12.000x) e em D, célula da glia com seu núcleo e processos gliais (ME, 3.000x)

5 Discussão

No nosso estudo, observamos que 10,97% dos pacientes autopsiados no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1986, no HE-UFTM, foram acometidos de encefalite, o que é condizente com a literatura que demonstra a variação de 4 a 30% de ocorrência de encefalite em autópsias (DE GIROLAMI *et al.*, 2000; VOGEL *et al.*, 2002).

Observamos, que a EC representou 2,84% do total de autópsias realizadas no período do estudo, o que está de acordo com estudos realizados por outros autores que demonstram taxas variando de 0,12% a 12,2% (CHIMELLI *et al.*, 1998; LINO JR. *et al.*, 1999; MONTEMÓR NETTO *et al.*, 2000; AGAPEJEV, 2003). Nas séries de pacientes autopsiados em hospitais gerais do Brasil, a frequência varia de 0,1 a 3,6% (COSTA-CRUZ, *et al.*, 1995; CHIMELLI, *et al.*, 1998).

A idade dos pacientes autopsiados CE foi significativamente menor que a do grupo SE, provavelmente devido à própria causa infecciosa ter sido a causa da morte daqueles pacientes, não permitindo que estes tivessem sobrevida mais prolongada. Quando analisamos a frequência das encefalites de acordo com a faixa etária, observamos uma maior frequência de encefalite em indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos e menor que 60 anos, o que está de acordo com a literatura que demonstra que, nos casos de encefalites, a faixa etária mais frequentemente afetada é entre 21 e 40 anos (DUARTE *et al.*, 1994; DE GIROLAMI, 2000; AGAPEGEV, 2003).

Quando analisamos a idade dos pacientes com ER, EC e SE, observamos que houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo ER e os demais, sendo a idade do primeiro grupo menor. Entre os pacientes com ER, observamos que a faixa etária de 2 a 18 anos foi a mais prevalente, com 71,43% dos casos, dados estes semelhantes aos encontrados na literatura, provavelmente devido à forma de transmissão da Raiva, cuja principal forma de transmissão, na ocasião do período estudado, foi através do contato com a saliva de cães contaminados. Acreditamos que o contato mantido pelas crianças com

estes animais era maior, favorecendo a transmissão do vírus para este grupo. Alguns autores atribuem ao tipo e à intensidade de atividades, com maiores oportunidades de encontro com animais nas brincadeiras de ruas e atividades bruscas que poderiam ter despertado reações agressivas dos animais e conseqüente transmissão da doença para crianças (PINTO & ALLEONI, 1986; SCHNEIDER *et al.*, 1996; GARCIA *et al.*, 1999; CARVALHO *et al.*, 2002; CARRIERI *et al.*, 2006)

Para os pacientes com EC, a faixa etária de 18 a 60 anos teve maior predomínio, o que está de acordo com outros autores que demonstram que mais de 60% dos casos de neurocisticercose ocorrem entre indivíduos desta faixa etária (GOBBI *et al.*, 1980; CHIMELLI *et al.*, 1998; SOUSA *et al.*, 1998)

Com relação à cor e ao gênero, a maioria foi composta por indivíduos da cor branca e do gênero masculino, inclusive nos casos de EC e de ER, dados estes compatíveis aos de outros autores (CHIMELLI *et al.*, 1998; MONTEMÓR NETTO *et al.*, 2000; LINO JR, 2001; AGAPEGEV, 2003; CARRIERI *et al.*, 2006). Registros do Instituto Pasteur de São Paulo, considerando o período de 1970 a 2002, demonstram que a média de casos de ER em homens e mulheres são de 74,9% e 25,1%, respectivamente, no entanto, acredita-se que esta diferença diminua a medida que outros vetores, como morcegos, estejam também tendo importância na transmissão da doença (KOTAIT, 2005).

No nosso estudo, a distribuição dos casos de encefalite manteve-se mais ou menos constante até 1981, após o que decresceu gradativamente, provavelmente como conseqüência do desenvolvimento educacional dos profissionais de saúde, controle sanitário de doenças e melhoria na qualidade assistencial prestada aos pacientes. A neurocisticercose ainda é uma das neuroparasitoses mais freqüentes, apesar dos avanços sanitários e da educação em saúde, pois tem estreita relação de dependência com os hábitos de higiene pessoal, familiar e ambiental (PINTO & ALLEONI, 1986; SOTELO, 2003)

No que diz respeito à ER, destacamos que todos os casos ocorreram entre 1980 e 1982 e os pacientes eram procedentes de Uberaba. Naquele período houve casos de Raiva canina (informação obtida dos registros do Centro de Controle de Zoonoses de Uberaba) e geralmente, os casos de Raiva animal precedem os de Raiva Humana. Isto demonstra que, apesar da implantação, em 1973, do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR), a população ainda desconhecia as medidas primárias de profilaxia da doença. Na ocasião, devido à censura política imposta à imprensa, ao rádio e à televisão, acreditamos que as informações pertinentes à doença não eram divulgadas, na tentativa de evitar alarde da população impossibilitando melhor esclarecimento desta mesma população sobre o número de casos, a forma de transmissão e as adequadas medidas de prevenção. Assim, acreditamos que essa censura possa ter sido a causa de falta de informação e conseqüente aumento no contato da população com animais raivosos, favorecendo a contaminação de um maior número de pessoas. Pois somente uma década depois de iniciado o PNPR, através de programas educativos que propiciaram maior esclarecimento à população, conseguiu-se controlar a ocorrência da Raiva, com o uso de medidas como vacinação anti-rábica canina e atenção à saúde das pessoas expostas ao risco da Raiva.

Dos casos estudados, 61,87% dos pacientes eram naturais e/ou residentes em Uberaba, os demais eram residentes e/ou naturais de outras cidades da região ou procedentes de outros estados e até mesmo de outro país. Este número elevado era esperado uma vez que o HE-UFTM é um Hospital Escola e, portanto, referência na região de Uberaba.

Dentre as causas de morte observadas neste estudo, a infecciosa foi predominante em todas as faixas etárias, seguida pelas causas mal definidas e cardiovasculares, provavelmente, devido ao fato da objetividade do estudo das encefalites. Considerando o período do estudo, observamos que as causas infecciosas e parasitárias que, desde a década

de 60, eram mais frequentes que outras, sofreram declínio até a atualidade (Ministério da Saúde, 2004). As causas “mal definidas” e cardiovasculares embora representadas no nosso estudo por grupos menores, passaram a ter maior importância após o período estudado. Este perfil reflete o desenvolvimento obtido nas últimas décadas no âmbito da saúde, como melhora no saneamento básico e educação em saúde.

Quando avaliadas por faixa etária, a infecciosa com 67,74% foi a principal causa de morte entre indivíduos com idade igual ou inferior a 18 anos, demonstrando semelhança com o descrito por outros autores (TAGGART & CRAVER, 2006) que demonstraram que 53% das causas de morte nesta mesma faixa etária foi infecciosa, apesar da diferença nos períodos de estudo. Com relação às crianças com idade de até 6 meses de vida, neste estudo observou-se que a frequência das causas de morte infecciosas foi 51,61%, o que está de acordo com outros pesquisadores que relataram que a frequência das causas de morte infecciosas, como septicemia e broncopneumonia, entre crianças no período de 0 a 6 meses pode chegar até 45% (ARIFEEN *et al.*, 2004). No nosso estudo, o principal sistema acometido por infecção nesta faixa etária foi o respiratório com quadros de broncopneumonia, provavelmente devido a processos de transmissão materna (PERES *et al.*, 1999), baixa imunidade e broncoaspiração. Para os indivíduos com idade superior a 18 anos, como também descrito por outros autores (ULLAH & AWAN, 2006), era esperado que as causas de morte infecciosas fossem as mais frequentes uma vez que uma das condições para a realização da autópsia é a de que o paciente esteja hospitalizado há mais de 24 horas, o que também poderia ser considerado um fator de risco, além das condições de controle e tratamento de doenças na ocasião. No entanto, existem relatos que destacam a causa cardiovascular como a principal causa de morte para indivíduos com mais de 15 anos (MAGGIO *et al.*, 2001).

No que se refere aos idosos, apesar da literatura demonstrar que a principal causa de morte entre idosos é a cardiovascular (OLIVEIRA *et al.*, 2004; VASCONCELOS, 2004; Ministério da Saúde, 2005), acreditamos que a causa infecciosa tomou maior importância que as cardiovasculares, diferentemente da literatura, devido aos critérios de exclusão utilizados para o estudo e pela característica dos serviços de saúde no período considerado, o mesmo tendo ocorrido com a faixa etária maior de 18 anos. Acreditamos que o conhecimento das causas de morte em uma população é um fator muito importante como direcionador de programas de controle de doenças, podendo ser especificamente adequado a determinadas faixas etárias e gênero.

No presente estudo, com relação à classificação nutricional, nas faixas etárias que envolveram crianças e idosos, observamos maior ocorrência de subnutrição, o que está de acordo com outros autores (OLIVEIRA *et al.*, 2004; NUNES *et al.*, 2006; TINOCO *et al.*, 2006) e o que reflete o predomínio de subnutrição em pacientes hospitalizados, que varia em torno de 20 a 50% (VANNUCCHI *et al.*, 1994). Entre as crianças, é sabido que os baixos índices de nutrição determinam as taxas de mortalidade, principalmente nos primeiros anos de vida, por fatores semelhantes aos dos idosos, nos quais a subnutrição tem sido apontada como fator de risco para mortalidade (LANDI *et al.*, 1999; MORIGUTI *et al.*, 2001; OTERO *et al.*, 2002). A deficiência protéico-calórica, bem como, de determinados micronutrientes, provocam prejuízo na imunidade mediada por células, na função fagocítica, na atuação do sistema complemento, na secreção de IgA e na produção de citocinas, levando a quadros de imunossupressão (CHANDRA, 2002). Outros autores reforçam que a subnutrição no idoso favorece a imunodepressão, a anemia, o edema, a dificuldade de cicatrização, a fraqueza muscular, a fadiga, com conseqüente limitação no

desenvolvimento das atividades do dia-a-dia, risco de queda e infecções (MAIA *et al.*, 2006). Porém, vale lembrar que o sobrepeso e a obesidade, também aumentam o risco de doenças crônicas, como o diabetes e a hipertensão em idosos (CABRERA & JACOB FILHO, 2001; OTERO *et al.*, 2002; TINOCO *et al.*, 2006). Naqueles pacientes com idade entre 18 e 60 anos, observamos predomínio de eutrofia, porém, também observamos subnutrição, sobrepeso e obesidade. Nos pacientes com EC, observamos que 2 pacientes, mulheres e brancas, apresentaram obesidade e em estudos anteriores relacionados à localização dos cisticercos, autores observaram que lesões ocorrendo no núcleo ventromedial do hipotálamo, como já descrito (LINO JR. *et al.*, 1999), considerado centro da fome, pode desencadear obesidade, que, como anteriormente discutido, é fator de risco para doenças crônico-degenerativas.

Na comparação entre os pesos dos encéfalos de pacientes SE e pacientes CE, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos, bem como na avaliação dos pesos dos encéfalos nas diferentes faixas etárias. Porém, quando comparados entre si, observou-se que a mediana dos pesos dos encéfalos dos indivíduos do grupo CE com idade inferior a 2 anos foi significativamente menor que das outras faixas etárias, o que já era esperado e que pode ser explicado pelo desenvolvimento corporal ainda incompleto da maioria das crianças desta faixa etária e que poderia ser melhor avaliado pela relação peso encefálico/ peso corporal.

Em pacientes normais, o encéfalo representa 2% do peso corporal (YOUNG & YOUNG, 1998). No presente estudo, observamos um aumento significativo nesta relação em todas as faixas etárias consideradas, enquanto nos pacientes do grupo SE não houve aumento significativo, confirmando a ocorrência de eventos inflamatórios como edema. Além disso, considerando o grupo CE, observamos que os indivíduos das faixas etárias de até 18 anos apresentaram as relações peso encefálico/peso corporal significativamente

maiores que as demais, o que pode ser justificado pela proporção de desenvolvimento corporal. O encéfalo apresenta velocidade de crescimento diferente do crescimento geral do indivíduo. O perímetro cefálico, que reflete o tamanho do encéfalo, aumenta rapidamente durante o primeiro ano de vida, quando chega a atingir cerca de 83,60% do tamanho do adulto (GRAHAM, 1967) e após o primeiro ano, o perímetro cefálico aumenta lenta e gradativamente até os 18 anos (EICHORN, 1962; NELHAUS, 1968), isto poderia explicar as altas relações encontradas, apesar de não termos dados a respeito do perímetro cefálico destas crianças.

Com relação à avaliação histopatológica das meninges, observamos acometimento agudo ou crônico nas meninges cerebrais de forma equilibrada. Sendo que nos casos de EC, observamos que a ocorrência de fibrose e hemorragia, inclusive na região do tronco encefálico, esteve relacionada à presença de cisticercos na região meningocortical, como resposta ao parasita (PITTELLA, 1997; ALVAREZ *et al.*, 2002). Enquanto na ER, acreditamos que a fibrose seja resultado de processo inflamatório prévio. Com relação à hemorragia subaracnóidea encontrada nos pacientes com ER, acreditamos não ser um achado freqüente, no entanto, sugerimos que deva ser melhor pesquisado, uma vez que pesquisadores descrevem hemorragia subaracnóidea em paciente com alterações neurológicas e histórico de utilização de drogas ilícitas, cujos órgãos foram doados e, posteriormente, realizado diagnóstico de Raiva nos receptores (SRINIVASAN *et al.*, 2005). Isto demonstra outras formas de transmissão da doença e até mesmo questiona sobre outras possíveis vias, que não nervosas, como formas alternativas de disseminação do agente para tecidos não nervosos (JACKSON *et al.*, 2000; DIETZSCHOLD & HOPROWSKI, 2004).

As meninges do tronco encefálico e do cerebelo mostraram predomínio de alterações agudas, tais como edema acentuado, hiperemia, hemorragia discreta multifocal e

infiltrado inflamatório mononuclear discreto. A leucocitose observada, provavelmente, sucedeu como evento precedente ao infiltrado inflamatório e tendo as células sofrido diapedese, não foi observada correlação significativa entre a leucocitose e o infiltrado inflamatório.

Observamos em 2 (2,82%) casos de comprometimento meníngeo associado a infecção bacteriana com reação discreta do parênquima, provavelmente, por algum comprometimento imunológico destes pacientes em associação com outros sistemas, pois há relatos de que estas infecções são mais comuns em crianças ou em indivíduos imunocomprometidos (BABCOCK, 2006).

Com relação ao parênquima do tecido nervoso, observamos que o edema esteve presente em mais de 90% dos casos em todas as regiões analisadas, tendo sido acompanhado por infiltrado inflamatório de moderado a acentuado na maioria dos casos. Alguns autores relatam que o edema parenquimatoso cerebral pode ser um achado inespecífico, sendo decorrente tanto de alterações na integridade da barreira hematoencefálica como também de lesões celulares, como resultado da resposta imunológica local (ESIRI, 1997; DE GIROLAMI *et al.*, 2000; MONTEMÓR NETTO *et al.*, 2000; ALVAREZ *et al.*, 2002). A hemorragia intra-parenquimatosa, ocorrida nos casos de EC como nos de ER, também tem sido relatada por outros autores, porém, como achados menores que se somam a outras lesões (SANDHYAMANI *et al.*, 1981; MONTEMÓR NETTO *et al.*, 2000), apesar de alguns autores afirmarem que edema e focos hemorrágicos estão ausentes nos pacientes com Raiva (RUPPRECHT *et al.*, 2002).

Quanto às células da glia, observamos que tanto os oligodendrócitos, como os astrócitos e as células da micróglia sofreram proliferação e/ou aumento de volume em todas as regiões analisadas, demonstrando a sua importância como fatores reacionais à lesão e também o caráter agudo das alterações. A gliose é um importante indicador

histopatológico de lesão no SNC , independente da etiologia (DE GIROLAMI *et al.*, 2000; VOGEL *et al.*, 2002). Além disso, observamos que estas alterações foram mais frequentes nos cérebros, troncos encefálicos e cerebelos, obedecendo esta ordem, podendo significar que as lesões acometeram mais gravemente estes órgãos em ordem decrescente.

Outra alteração encontrada nas células da micróglia foi a transformação em células grânulo-adiposas, ainda que em baixo número de casos. Autores relatam que as células da micróglia têm função primária de macrófagos e que, quando da lesão do tecido nervoso, estas sofrem alterações morfológicas com perda dos prolongamentos e com desenvolvimento da capacidade fagocítica, ficando com forma arredondada e com citoplasma cheio de lipídeos originados do tecido nervoso lesado que foi fagocitado (QUEIROZ & PAES, 2006). Em adição, também foram visualizados nódulos gliais e focos de neuronofagia, onde estas células microgliais atuavam fagocitando restos celulares de neurônios necróticos, como já descrito por outros autores (ESIRI, 1997; DE GIROLAMI *et al.*, 2000).

Além disso, os astrócitos apresentaram os corpos amiláceos, tanto nas regiões subependimárias, subpiaais, perivascularares como também no parênquima de forma discreta a acentuada em alguns casos, até mesmo em adultos jovens. Esse dado condiz com alguns autores que descrevem que tais estruturas ocorrem em quantidades crescentes com o aumento da idade, porém, pouco se sabe sobre seu significado fisiopatológico (VOGEL *et al.*, 2002) e nem porque razão ocorrem em pacientes jovens.

A lipofuscinose que acometeu os neurônios do cérebro e tronco cerebral, principalmente nos casos de EC, é uma alteração esperada de ser encontrada com o processo de envelhecimento devido aos resíduos lipídicos lisossomais (DE GIROLAMI *et al.*, 2000).

Já a cromatólise sofrida pelos neurônios, principalmente da ER demonstra a tentativa de reparação celular. Ainda, com relação à ER, verificamos que em todos os casos, nas três regiões analisadas foram encontrados os corpúsculos de Negri, que são específicos da ER (KRISTENSSON *et al.*, 1996; DE GIROLAMI *et al.*, 2000) e consistem de nucleocapsídeos virais que se acumulam em subpopulações de neurônios durante infecções com vírus cepa de rua (KRISTENSSON *et al.*, 1996), apesar de alguns autores relatarem que estes estão presentes em torno de 50 a 80% dos casos (JOGAI *et al.*, 2000).

A ocorrência de necrose demonstra que, apesar de tentativas de regeneração, as células não suportaram a agressão e seus restos foram fagocitados por células microgliais, conforme descrito por alguns autores, a neuronofagia ocorre muito frequentemente nos casos de encefalites virais, o que poderia ser um indicador, associado com outros processos patológicos de que aqueles casos em que não foi definido um agente etiológico, poderia ser de etiologia viral. Além disso, a apresentação clínica das encefalites está diretamente relacionada com o tipo, a localização e a gravidade das lesões sofridas no SNC (MONTEMÓR NETTO *et al.*, 2000). A provável ocorrência de apoptose é reforçada, principalmente, nos casos de ER em áreas com proliferação de células da micróglia, que seriam responsáveis pela fagocitose destes. A apoptose há muito tem sido considerada a principal causa de morte neuronal, no entanto, alguns autores relatam que, na ER, a apoptose causa despolimerização dos filamentos de actina, o que poderia prevenir o transporte de proteínas do nucleocapsídeo virale conseqüentemente a disseminação do vírus (HEMACHUDHA *et al.*, 2002)

Apesar de existirem relatos de inflamação acentuada do parênquima cerebral na neurocisticercose em mulheres jovens (RANGEL *et al.*, 1987; DEL BRUTTO & SOTELO, 1988), que seria explicada pela influência hormonal (RANGEL *et al.*, 1987), no nosso estudo não observamos a relação entre a gravidade de lesões, o gênero e a idade.

A hipotrofia e a rarefação neuronal, não acompanhadas de infiltrado inflamatório e com características diferentes dos padrões de necrose observadas em todos os casos de encefalite e o encontro de estruturas morfológicas suspeitas de serem corpúsculos apoptóticos, nos faz levantar o questionamento sobre o papel da apoptose na patogênese das encefalites de diferentes etiologias. No caso da ER, autores defendem que a apoptose desempenha papel importante na patogênese das alterações encontradas (JACKSON & ROSSITER, 1997).

As alterações patológicas observadas nos pacientes com EC são amplamente descritas na literatura (DEL BRUTTO & SOTELO, 1988; PITTELLA, 1997; LEITE *et al.*, 2000; SOTELO & DEL BRUTO, 2000; LINO JR. *et al.*, 2002). Os indivíduos apresentaram características de processos crônicos degenerativos, com presença de gliose, fibrose, morte celular, calcificação, além de um infiltrado inflamatório composto por células monocucleares e células gigantes. As alterações observadas no parênquima em associação com as dos vasos sanguíneos são compatíveis com reações agudas, mostrando que apesar de termos observado casos de encefalites agudas, bem como, de crônicas, como é o caso da neurocisticercose, as reações envolvendo os tecidos em áreas que não da interface hospedeiro-parasita podem ter uma apresentação diferente. Além disso, no caso da ER, alguns autores relatam que o grau de reação inflamatória pode ser discreto ou ausente (SANDHYAMANI *et al.*, 1981) e que esse padrão variável é diretamente dependente de uma interação de fatores como a atuação do agente etiológico e o mecanismo de escape da resposta imune celular, bem como, a resposta imune do hospedeiro, como liberação de citocinas e moléculas pró-inflamatórias (MONTEMÓR NETTO, 2000; HEMACHUDHA *et al.*, 2002).

Com relação à ER, é importante destacarmos que no nosso estudo, foi observada a positividade da IFD em todos os fragmentos de encéfalo, que estavam fixados em formaldeído a 3,7% há mais de 30 anos, confirmando o encontro de partículas virais no SNC e que não foram encontrados dados similares descritos na literatura. Devido ao fato de, com relação às adrenais dos pacientes com ER, não termos encontrado positividade que confirmasse o encontro dos corpúsculos de Negri, conforme já levantado por alguns autores (ALMEIDA *et al.*, 1986) e descrito por outros (MARINESCO, 1909 *apud* CURIAL, 1964), sugerimos que também seria importante avaliar a ocorrência de apoptose nestes órgãos.

No que diz respeito à análise morfométrica, observamos que os neurônios cerebrais nos casos com ER foram significativamente maiores que os demais, o que está de acordo com a microscopia de luz, na qual encontramos a ocorrência de cromatólise principalmente nos neurônios dos casos de ER, reforçando a apresentação aguda deste tipo de encefalite a até mesmo tentativa de regeneração destas células.

Com relação aos neurônios cerebelares, observamos que, nos casos de ER e nos de EC, estes neurônios foram menores quando comparados com os controles, sendo os da EC, assim também no cérebro, foram os menores de todos, mostrando que os neurônios cerebrais e cerebelares podem apresentar certo grau de hipotrofia, inclusive com diminuição dos constituintes celulares, como núcleo e nucléolo, no entanto, no tronco encefálico, os neurônios dos pacientes com EC mostraram-se maiores que os demais. Não tendo encontrado relatos na literatura, sugerimos que seja realizada análise mais detalhada com relação à morfometria dos neurônios destas regiões. Existem relatos de que, em pacientes com EC, os distúrbios psíquicos constituem sintomas importantes em pacientes com quadros psiquiátricos, geralmente associados a alterações sensoriais e de percepção

(FORLENZA *et al.*, 1998; AGAPEJEV, 2000), o que poderia ser explicado, pelo menos em parte, pela diminuição dos neurônios cerebrais, porém, com manutenção das funções autônomas.

Com relação aos corpúsculos de Negri avaliados morfometricamente, neste estudo, observamos que os corpúsculos variaram em tamanho, também facilmente visualizado à microscopia de luz e à IFD, sendo maiores no cerebelo, seguido pelo tronco encefálico e, por fim, menores no cérebro. De forma semelhante, outros autores relatam que o formato e tamanho dos corpúsculos de Negri, variam acentuadamente, porém, não destacam a diferença entre as diferentes regiões do SNC, apesar de reforçar a importância do estudo biomolecular a fim de decifrar a interação de componentes virais e competição com moléculas e organelas celulares (KRISTENSSON *et al.*, 1996). Já em outro estudo, pesquisadores destacam o período de sobrevivência de até 14 dias, sob assistência médico-hospitalar e a frequência de corpúsculos de Negri maior no cérebro (SANDHYAMANI *et al.*, 1981). No presente estudo, a partir de informações de laudos, a sobrevivência dos pacientes variou de 2 a 6 dias e a principal localização dos corpúsculos foi cerebral, porém, as condições de suporte assistencial e a resposta imunológica individual, provavelmente, contribuíram para as diferenças observadas.

No presente trabalho, foi encontrado em uma paciente de 31 anos portadora de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), leveduras de *Cryptococcus* sp no encéfalo. A idade está de acordo com a média de 29 ± 15 anos relatado por HUNG, *et al.* (2005). Segundo a literatura, as doenças fúngicas estão quase sempre associadas a pacientes imunossuprimidos (COTO & CAMPOS, 1995; REIS *et al.*, 1995; HUNG, *et al.*, 2005; DINATO *et al.*, 2006). A diminuição do número de leucócitos, neste caso causado pelo uso de drogas imunossupressoras, é considerado o possível fator de risco para a criptococose

cerebral (COTO & CAMPOS, 1995). A localização das leveduras nos espaços perivasculares (Virchow-Robin) é o achado mais comum descrito na literatura (DE GIROLAMI, *et al.*, 2000). Importante ressaltar a inflamação mínima observada no parênquima do órgão, representada apenas pelo edema, provavelmente, devido à imunossupressão. Estes achados de autópsia quando encontrados associados a sintomas clínicos de encefalite, são considerados suspeitos de infecção pelo *Cryptococcus* sp.

Com relação aos casos de meningoencefalites bacterianas, além de aspecto de deficiência do sistema imunológico, alguns autores relatam também a importância da criação de adequadas condições de cultura *post-mortem* para que sejam realizados diagnósticos mais precisos (BATALIS *et al.*, 2007).

Por fim, no que se refere à morfometria de estruturas cerebelares e da glândula adrenal, acreditamos que as estruturas suspeitas de serem corpúsculos de Negri nas glândulas adrenais, sejam provavelmente corpúsculos apoptóticos, uma vez que encontramos células possivelmente em apoptose nas proximidades. Assim, reforçamos a necessidade de investigação utilizando técnicas imunohistoquímicas.

Nos casos de EC, observamos que as alterações encontradas podem mesclar características agudas e crônicas, mas acreditamos que ocorram alterações adaptativas discretas de modo difuso por todo parênquima encefálico e não somente na interface hospedeiro-parasita, necessitando, assim, de mais estudos que abordem áreas que não da interface.

Nos casos de ER, acreditamos que há uma importante relação entre a quantidade de corpúsculos de Negri, a região mais afetada e a evolução mais rápida da doença, além da resposta imunológica.

No caso da Encefalite por *Cryptococcus* sp, verificamos que, apesar de ser um único caso, ocorrido há quase 30 anos, é importante destacar que, desde aquela época, o

aparecimento de infecções por agentes oportunistas já se fazia presente no caso de pacientes imunossuprimidos.

Através deste estudo, observamos que as encefalites apresentam, em sua maioria, um caráter infeccioso, cujo agente etiológico provoca alterações patológicas graves no encéfalo dos pacientes, que, provavelmente, assumem repercussões clínicas que podem ser melhor assistidas com adequado conhecimento das áreas mais afetadas.

6.1. Com relação aos dados epidemiológicos, concluímos que:

6.1.1. a ocorrência de encefalites, no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1986, no HE/UFTM, foi de 10,97% em pacientes autopsiados, o que está de acordo com a literatura;

6.1.2. a mediana da idade do grupo CE foi de 26 anos (0-86 anos) e foi significativamente menor que a do grupo SE, assim como, na faixa etária de 18 a 60 anos, na qual as encefalites foram mais prevalentes, os pacientes CE tiveram idade significativamente inferior à do grupo SE, o que está de acordo com a literatura e que demonstra que os pacientes CE tiveram sobrevida mais curta que os SE;

6.1.3. quando analisamos os pacientes dos grupos com ER, EC e SE, observamos que as médias de idade foram, respectivamente, de $13,70 \pm 9,15$ anos, $53,44 \pm 14,43$ anos e $46,99 \pm 17,75$ anos, demonstrando que os primeiros tiveram idade significativamente inferior, dados estes que de acordo com outros autores e que, provavelmente, deve-se à principal forma de transmissão das doenças no período em questão;

6.1.4. houve prevalência do gênero masculino e da cor branca nos grupos CE, SE, ER e EC;

6.1.5. a ocorrência de encefalites sofreu um declínio no período do estudo, provavelmente como consequência do desenvolvimento educacional dos profissionais de saúde, controle sanitário de doenças e melhoria na qualidade assistencial prestada aos pacientes.;

6.1.6. a principal causa de morte nos pacientes CE foi a infecciosa, independente da idade, do gênero ou da cor, no período considerado, perfil este que sofreu modificação até a atualidade, como demonstrado pela literatura, devido,

principalmente, a melhorias na assistência à saúde e no diagnóstico;

6.1.7. na classificação do estado nutricional, 44,74% dos pacientes do grupo CE foi considerada como eutrófica, enquanto 32,89% demonstraram baixo peso, merecendo destaque as faixas etárias envolvendo crianças e idosos, nos quais subnutrição tem sido apontada, por vários autores, como fator de risco para morbi-mortalidade;

6.1.8. para a avaliação do peso do encéfalo, o mais adequado é utilizar a relação PE/PC, que foi significativamente maior nos pacientes do grupo CE, sendo destaque n com idade menor ou igual a 2 anos, porém sem diferença entre os grupos CE e SE;

6.2 Com relação à análise morfológica, concluímos que:

6.2.1 nas meninges, foram observados, principalmente, espessamento, hiperemia e edema acentuados, infiltrado inflamatório mononuclear e hemorragia acentuada, sendo o espessamento crônico observado nos casos de EC em associação à localização do parasita, mostrando uma provável reação crônico-ativa do hospedeiro;

6.2.2 no parênquima, observamos a ocorrência, principalmente, de edema, infiltrado inflamatório mononuclear, mas também de hemorragia. Nos casos de EC, observamos ainda, a ocorrência de fibrose, calcificação e de células gigantes nas regiões de interface hospedeiro-parasita, destacando o caráter crônico deste tipo de inflamação;

6.2.3 nos vasos sangüíneos, observamos, principalmente, hiperemia e edema, e infiltrado inflamatório perivascular mononuclear, do tipo linfoplasmocitário, sendo estas, bem como as alterações observadas nas meninges e no parênquima decorrentes da resposta inflamatória à agressão;

6.2.4 as células da glia sofreram alterações como proliferação ou aumento do volume e estas, algumas vezes, se apresentaram como formação de nódulos gliais ou associadas a eventos de morte neuronal. Nos casos de EC estas alterações foram observadas na interface hospedeiro-parasita, enquanto nos casos de ER, estas alterações foram encontradas difusas pelo parênquima, mostrando que ao aparecimento dos processos patológicos varia, qualitativa ou quantitativamente, conforme o agente agressor;

6.2.5 nos neurônios, observamos a ocorrência de alterações degenerativas principalmente, como cromatólise, acúmulo de lipofuscina, corpúsculos de inclusão, sendo estes encontrados em todos os casos de ER. Além destas alterações, também foram observadas necrose, hipotrofia e neuronofagia.

6.3 Com relação às áreas dos neurônios e corpúsculos de inclusão, concluímos que:

6.3.1 no cérebro, as áreas dos neurônios do pacientes do grupo ER foram significativamente maiores que as dos grupos EC e SE, reforçando o caráter agudo da inflamação na ER;

6.3.2 no cerebelo, as áreas dos neurônios e núcleos dos pacientes do grupo EC foram significativamente menores que as dos grupos ER e SE, enquanto no tronco encefálico dos pacientes com EC, as áreas dos neurônios, núcleos e nucléolos foram significativamente maiores que as dos grupos ER e SE. É possível que estas características morfométricas estejam associadas ao curso das doenças;

6.3.3 os corpúsculos de inclusão encontrados nos casos de ER, foram maiores nos neurônios cerebelares, seguidos pelos neurônios do tronco encefálico e , por último, pelos neurônios cerebrais, podendo isto refletir no curso da doença;

6.3.4 nos casos de ER, as estruturas encontradas nas glândulas adrenais, não foram identificadas como corpúsculos de Negri através das técnicas utilizadas,

sendo, provavelmente, corpúsculos apoptóticos.

6.4 Com relação aos agentes etiológicos, concluímos que:

6.4.1 dos 139 laudos revisados, em 38,13% foi possível realizar diagnóstico etiológico ou de suspeita;

6.4.2 a EC representou 25,89% dos laudos, enquanto 5,04% dos laudos foram de pacientes com ER, 0,72% de pacientes com encefalite viral não identificada, 4,32% de pacientes com meningoencefalite bacteriana, viral ou química; e 2,16% de laudos foram de pacientes com encefalites causadas por fungos (*Paracoccidioides brasiliensis* e *Cryptococcus* sp);

6.4.3 em todos os laudos analisados, a EC e a ER representaram 2,84% e 0,6%, respectivamente, o que está de acordo com a literatura;

6.4.4 apesar de não ter sido possível a análise de todos os casos cujos laudos foram revistos, dos 71 casos analisados morfológicamente, 19,72% foram de EC, 7,04% foram de ER, 2 (2,82%) foram de meningoencefalite bacteriana e 1,41% foram de encefalite por *Cryptococcus* sp, sendo que nos outros 69,01% não foi possível definir o agente etiológico, sendo somente levantada a suspeita de serem de etiologia viral, devido às características inflamatórias evidenciadas e aos resultados das técnicas histoquímicas utilizadas. No caso destas encefalites cujos prováveis agentes etiológicos fossem vírus, talvez pudessem ser utilizadas técnicas de biologia molecular, no entanto, a recuperação de material genético em órgãos fixados há mais de 30 anos pode ser um fator limitante;

6.4.5 apesar do nosso estudo ser retrospectivo, a ocorrência de um caso da encefalite por *Cryptococcus* sp em paciente portador de LES, destacou o caráter oportunista do fungo em relação ao estado de imunossupressão daquele paciente, alertando para a possível ocorrência em outros quadros de imunossupressão que

não de doenças auto-imunes, como tem sido observado na atualidade.

Finalmente, concluímos que a realização de autópsias, apesar de se fazer em menor número atualmente, constitui um elemento importante para que dados sobre incidência e prevalência das doenças tornem-se conhecimento da população. Devido aos custos envolvidos na aquisição e manutenção de equipamentos necessários para o diagnóstico das doenças, é possível que determinadas doenças sejam sub-diagnosticadas ou não diagnosticadas, mesmo nos dias atuais.

Os diagnósticos das encefalites constantes dos laudos, no período estudado, foram realizados adequadamente, e contrariando a nossa hipótese, não encontramos nenhum caso de ER ou outro tipo que não tenha sido diagnosticado. No entanto, ressaltamos que, neste estudo, descrevemos processos patológicos gerais que complementaram os diagnósticos realizados previamente e utilizamos técnicas que não haviam sido antes empregadas.

7 Referências Bibliográficas

1. ADAMS, R. D.; VICTOR, M. V.; ROPPER, A. H. Infections of the nervous system. In: ADAMS, R. D.; VICTOR, M. V.; ROPPER, A. H. *Principles of neurology*. 6. ed. New York: McGraw Hill, 1997, p. 695-741.
2. AGAPEJEV, S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 61, n. 3B, p. 822-828, 2003
3. ALMEIDA, H. O.; TEIXEIRA, V. P. A.; OLIVEIRA, G.; BRANDÃO, M. C.; GOBBI, H. Medulite supra-renalica em casos de raiva humana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 81 n. 4, p. 439-442, 1986.
4. ALVES, B. G. Redação de Referência Bibliográfica baseada na NBR 6023/2002. 6. ed. Uberaba: UFTM, 2004, p.20.
5. ARIFEEN, S. E.; AKHTER, T.; CHOWDHURY, H. R.; RAHMAN, K. M.; CHOWDHURY, E. K.; NURULALAM, D. M.; HAQUE, E.; BAQUI A. H. Causes of Death in Children Under Five Years of Age. Causes of under-five deaths. Cap 9, p. 125 – 138, 2004.
6. BATALIS, N. I.;CAPLAN, M. J.;SCHANDL, C. A. Acute deaths in nonpregnant adults due to invasive streptococcal infections. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, v. 28, n. 1, p. 63-68, 2007.
7. BITTENCOURT, P. R. M.; ADAMOLEKUN, B.; BHARUCHA, N.; CARPIO, A., COSSIO, O. H.; DANESI, M. A.; DUMAS, M.; MEINARDI, H.; ORDINARIO, A.; SENANAYAKE, N.; SHAKIR, R.; SOTELO, J. Epilepsy in the tropics: I. epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, v. 37, n. 11, p. 1121–27, 1996.

-
-
8. BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo Patologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1.488p.
 9. CABRERA, M. A. S.; JACOB FILHO, W. Obesidade em idosos: prevalência, distribuição e associação com hábitos e co-morbidades. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v.45, n. 5, p. 494 – 501, 2001.
 10. CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y.; KOTAIT, I.; GERMANO, P. M. L. Diagnóstico clínico-epidemiológico da Raiva Humana:Dados do Instituto Pasteur de São Paulo do Período de 1970 a 2002. *Boletim Epidemiológico Paulista*, v. 3, n. 29, 2006. Disponível em Internet <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa29_encefa.htm> Acesso em 12 de dezembro de 2006.
 11. CARVALHO, W. O.; SOARES, D. F. P. P.; FRANCESCHI, V. C. S. Características do atendimento prestado pelo serviço de profilaxia da raiva humana na rede municipal de saúde de Maringá-Paraná, no ano de 1997. *Informativo Epidemiológico do SUS*, v. 11, n. 1, p. 25-35, 1997. CHANDRA, r. k. Nutrition and the immune system from birth to old ages. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 56, n. 3, p. s73- s76, 2002.
 12. CHIMELLI, L.; L.ALHO, A. F.; TAKAYANAGUI, O.. Neurocysticercosis: contribution of autopsies to consolidation of the compulsory notification in Ribeirão Preto-SP, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 56, n. 3B, 1998.
 13. CONDE, W. L.; MONTEIRO, C. A. Valores críticos do índice de massa corporal para classificação do estado nutricional de crianças e adolescentes brasileiros. *Jornal de Pediatria*, v. 82, n. 4, p.266-272, 2006.

-
-
14. COSTA-CRUZ, JM; ROCHA, A.; SILVA, A.M. Ocorrência de neurocisticercose em necropsias realizadas em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 53, n. 2, p. 227-232, 1995.
 15. COTO, J. F. D.; CAMPOS, A. R. Central nervous system Cryptococcosis in 10 patients with systemic lupus erythematosus. *Revista Clínica Española.*, v, 195, n. 1, p. 12 – 15.
 16. CURIAL, O. Lesões das suprarrenais e dos gânglios nervosos viscerais na Raiva do cão. *Arquivos da Escola de Veterinária*, v. 16, p. 139-160, 1964.
 17. DE GIROLAMI, U.; ANTHONY, D. C.; FROSCHE, M. P. Sistema Nervoso Central. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. *Patologia Estrutural e Funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000. cap. 30, p. 1155-1211.
 18. DEL BRUTTO, O. H.; SOTELO, J. Neurocysticercosis: An update. *Reviews of Infectious Diseases*, v. 10, n.6, p.1.075-1.087, 1988.
 19. DIETZSCHOLD, B.; KOPROWSKI, H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet*, v. 364, n. 9.435, p. 648 – 649, 2004.
 20. DINATO, S. L. M.; DINATO, M. M.; NAKANISHI, C. P.; ALMEIDA, J. R. P.; ROMITI, N. Disseminated cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 48, n. 6, p.353-358, 2006.
 21. DIONISIO, D.; VALASSINA, M.; MATA, S.; ROSSETTI, R.; VIVARELLI, A.; ESPERTI, F.C.; BENVENUTI, M.; CATALANI, C.; UBERTI, M. Encephalitis

- caused directly by *Mycoplasma pneumoniae*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 31, n. 5, p. 506-509, 1999
22. DRAKE, R. L.; VOGL, W.; MITCHELL, A. W. Cabeça e Pescoço. In: _____ *Gray's Anatomia para estudantes*. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 8, p. 747 – 1.033.
23. DUARTE, F., PITTELLA, J. E. H., ÁVILA, C. M., ROSEMBERG, S., HAHN, M. D., CHIMELLI, L., PAOLA, D. Sistema Nervoso. In: BRASILEIRO FILHO, G., PITTELLA, J.E.H., PEREIRA, F.E.L., BAMBIRRA, E.A., BARBOSA, A.J.A. *Bogliolo Patologia*. 5. ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, p. 723-825, 1994.
24. EICHORN, D.H.; BAYLEY, N. Growth in head circumference from birth through young adulthood. *Child Development*, v.33, p. 257-271, 1962.
25. ERISI, M. M. Viruses and Rickettsiae. *Brain Pathology*. v. 7, p. 695-709, 1997.
26. ESCOBAR A. The pathology of neurocysticercosis. In: PALÁCIOS, E.; RODRIGUEZ-CARBAJAL, L.; TAVARES, J. M. *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C. Thomas, 1983. cap. 04, p. 27-54.
27. ESCOBAR A. The pathology of neurocysticercosis. In: PALÁCIOS, E.; RODRIGUEZ-CARBAJAL, L.; TAVARES, J. M. *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C. Thomas, 1. ed., 1983. cap. 04, p. 27-54.
28. FORLENZA, O. V.; VIEIRA FILHO, A. H.; MACHADO, L. R.; NOBREGA, J. P.; BARROS, N. G. .Depressive disorders associated with neurocysticercosis:

-
-
- prevalence and clinical correlations. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 56, n.1, p. 45-52, 1998.
29. GARCIA, R. C.M.; VASCONCELLOS, S. A.; SAKAMOTO, S. M; LOPEZ, A. C. Análise de tratamento anti-rábico humano pós-exposição em região da Grande São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 33, n. 3, p.295-301, 1999.
30. GOBBI, H.; ADAD, S. J.; NEVES, R. R., ALMEIDA, H. O. Ocorrência de Cisticercose (*Cysticercus cellulosae*) em pacientes necropsiados em Uberaba, MG. *Revista de Patologia Tropical*, v. 9, n. 1-2, p. 51-59, 1980.
31. GONDIM, F. A. A.; OLIVEIRA, G. R. Thomas, F. P. Viral Encephalitis. eMedicine Consumer Health Web Site [online]. Jan., 2007. Disponível em <<http://www.emedicine.com/neuro/topic393.htm>> Acesso em 12 de janeiro de 2007.
32. GRAHAM CG. Effect of infantile malnutrition in growth. *Federation proceedings*, v. 26, p. 139 - 143, 1967.
33. GULERIA, R.; NISAR, N; CHAWLA, T. C.; BISWAS, N. R. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: A review. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v 146, n 2, , p 55-63, 2005.
34. HEMACHUDHA, T.; LAOTHAMATAS, J.; RUPPRECHT, C. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology*, v. 1, n. 2, p. 101- 109, 2002.

-
-
35. HERRMANN, J.E. Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases. *In*: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. *Manual of Clinical Microbiology*, 6. ed., Washignton: ASM Press, 1995. p. 110-122.
36. HUNG, J. J.; OU, L. S.; LEE, W. I.; HUANG, J. L. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, v. 32, n. 1, p. 40-43, 2005.
37. JACKSON, A. C.; ROSSITER, J. P. Apoptosis plays an important role in experimental rabies virus infection. *Journal of Virology*, v. 71, n. 7, 1997.
38. JACKSON, A.C. Rabies. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 27, n. 4, p. 278–282, 2000.
39. _____. Update on Rabies. *Current Opinion in Neurology*, v. 15, n. 3, p. 327-331, 2002.
40. JOGAI, S.; RADOTRA, B. D.; BANERJEE, A. K. Immunohistochemical study of human rabies. *Neuropathology*. v. 20, n. 3, p. 197-203, 2000.
41. JUBELT, B.; MILLER, J.R. Infestações Parasitárias. *In*: ROWLAND, L.P. *Merrit Tratado de Neurologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. cap 30, p. 164-172.
42. KOTAIT, I. Raiva em morcegos em áreas urbanas no Estado de São Paulo. *Boletim Epidemiológico Paulista*, v. 2, n. 20, 2005. Disponível em Internet < http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa29_encefa.htm> Acesso em 12 de dezembro de 2006.

-
-
43. KRISTENSSON, K.; DASTUR, D. K.; MANGHANI, D. K.; TSIANG, H.; BENTIVOGLIO, M. Rabies: interactions between neurons and viruses. A review of the history of Negri inclusion bodies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*; v.22, n. 3, p. 179-187, 1996.
44. LAMBERT, N.; MEHTA, B.; WALTERS, R.; ERON, J. J. Chagasic Encephalitis as the Initial Manifestation of AIDS. *Annals of Internal Medicine*, v. 144, n. 12, p. 941 – 943, 2006.
45. LANDI, F.; ZUCCALA, G.; INCALZI, R. A.; MANIGRASSO, L.; PAGANO, F.; CARBONIN, P.; BERNABEI, R. Body mass index and mortality among older people living in the community, *Journal of American Geriatric Society*, v. 47, n. 9, p. 1.072- 1.076, 1999.
46. LAZO J.; MENESES, A. C.; ROCHA, A.; FERREIRA, M. S.; MARQUEZ, J. O.; CHAPADEIRO, E.; LOPES, E. R. Chagasic meningoencephalitis in the immunodeficiente. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 56, n. 1, p. 93-97, 1998.
47. LAZO, J. E.; MENESES, A. C.; ROCHA, A.; FRENKEL, J. K., MARQUEZ, J. O.; CHAPADEIRO, E., LOPES, E. R. Toxoplasmic and chagasic meningoencephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: anatomopathologic and tomographic differential diagnosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*, v. 31, n. 2, p. 163-171, 1998.
48. LAZOFF, M. Encephalitis. eMedicine Consumer Health Web Site [online]. Set., 2005. Disponível em Internet <<http://www.emedicine.com/emerg/topic163.htm>> Acesso em 15 de dezembro de 2005.

-
-
49. LEITE, J. P.; TERRA-BUSTAMANTE, V. C.; FERNANDES, R. M.; SANTOS, A. C.; CHIMELLI, L.; SAKAMOTO, A. C.; ASSIRATI, J. A.; TAKAYANAGUI, O. M. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, v. 55, n. 10, p. 1.485 - 1.491, 2000.
50. LINO JR., R. S.; REIS, M. A.; TEIXEIRA, V. P. A. Occurrence of encephalic and cardiac cysticercosis (*Cysticercus cellulosae*) in necropsy. *Revista de Saúde Pública*, v.33, n. 5, p. 495-498, 1999.
51. LINO JR., R. S.; RIBEIRO, P. M.; ANTONELLI, E. J.; FALEIROS, A. C.;TERRA, S. A.; REIS, M. A.; TEIXEIRA, V. P. A. Developmental characteristics of *Cysticercus cellulosae* in the human brain and heart, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 6, p. 617 – 622, 2002.
52. MADALOSSO, G.; PELLINI, A. C. G.; VASCONCELOS, M. J.; RIBEIRO, A. F.; WEISSMANN, L.; OLIVEIRA FILHO, G. S.; OLIVEIRA, A. C. P.; VIDAL, J. E. Chagasic meningoencephalitis: case report of a recently included AIDS-defining illness in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 46, n. 4, p.199-202, 2004.
53. MAGGIO, E. M.; MONTEMÓR-NETTO, M. R.; GASPARETTO, E. L.; REIS-FILHO, J. S.; TIRONI, F. A.; TORRES, L. F. B. Doenças Cerebrovasculares em Pacientes entre 15 e 40 anos *Achados neuropatológicos em 47 casos Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v.59, n. 4, p. 920-925, 2001.
54. MAIA, F. O. M.; DUARTE, Y. A. O.; LEBRÃO, M. L.; SANTOS, J. L. F. Risk factors for mortality among elderly people. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 6, 2006.

-
-
55. MARINESCO, G. Sur les lésion dès ganglions nerveux et particulièrement dès capsules surrenales dans lar age. *Comptes Rendus des Séances de La Société de Biologie et de Ses Filiales*, n. 606, p. 646 – 648.
56. MARTINEZ, A. J.; GUERRA, A. E.; GARCIA-TAMAYO, J.; CÉSPEDES, G.; GONZÁLES-ALFONZO, J. E.; VISVESVARA, G. S. Granulomatous amebic encephalitis: a review and report of spontaneous case from Venezuela. *Acta Neuropathologica*, v. 87, n. 4, p. 430-434, 1994.
57. MILES, H. B.; STEVEN L. W. Acute community-acquired meningitis and encephalitis. *The Medical Journal of Australia*, v 176, n. 8, p. 389-396, 2002.
58. MILLER, J. R; JUBELT, B. Infecções Bacterianas. In: ROWLAND, L.P. *Merrit Tratado de Neurologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. cap 21, p. 86-107.
59. MONTEMÓR NETTO, R. M.; GASPARETTO, E. L.; FAORO, L. N.; REIS FILHO, J.S.; DE TONI, G. S.; CARVALHO NETO, A.; TORRES, L. F. B. Neurocisticercose estudo clínico e patológico de 27 casos de necrópsia. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 58, n. 3B, p. 883 – 889, 2000.
60. MORIGUTI, J. C.; MORIGUTI, E. K.; FERRIOLLI, E.; CASTILHO, J. C.; IUCIF JR., N .; MARCHINI, J. S. Involuntary weight loss in elderly individuals: assessment and treatment. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 119, n.2, p. 72 – 77, 2001.
61. NELHAUS G. Head circumference from birth to eighteenyears. Practical international and interracial graphs. *Pediatrics*, v. 41, p. 106-114, 1968.

-
62. NUNES, C.; GOMES, I.; TAVARES, A.; MELO, A. Clinical and laboratory characteristics of 62 tuberculous meningoencephalitis cases. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 54, n. 2, p. 22-226, 1996.
63. NUNES, L. M. E.; SALGE, A. K. M.; OLIVEIRA, F. A., TEIXEIRA, V. P. A.; REIS, M. A. Cerebral and cardiac amyloidosis in autopsied elderly individuals. *Clinics*, v. 61, n. 2, p. 113-118, 2006.
64. OLIVEIRA, F. A., REIS, M. A.; E. C. C.; CUNHA, S. F. C.; E. C. C. CASTRO; TEIXEIRA, V. P. A. Doenças infecciosas como causas de morte em idosos autopsiados. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, p. 33-36, 2004.
65. OTERO, U. B.; ROZENFELD, S.; GADELHA, A. M. J.; CARVALHO, M. S.; Mortalidade por desnutrição em idosos, região Sudeste do Brasil, 1980-1997. *Revista de Saúde Pública*, v. 36, n. 2, p. 141 – 148, 2002.
66. PERES, L. C.; MORAES, F. A.; YUKITA, C. M. Contribuição ao Estudo das Afecções Pulmonares nas Autópsias Pediátricas Medicina, Ribeirão Preto, v. 32, p. 303-315, 1999.
67. PINTO, C. L.; ALLEONI, E. S. Aspects of epidemiological surveillance for rabies in the administrative sub-regions of S.Paulo State (Brazil) 1982-1983. *Revista de Saúde Pública*, v. 20, n. 4, 1986.
68. PITTELLA, J. E. H. Central nervous system involvement in Chagas' disease. An updating. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 35, n. 2, p. 111-116, 1993.

-
-
69. _____. Neurocysticercosis. *Brain Pathology*, v. 7, n. 1, p. 681-693, 1997.
70. PITTELLA, J. E. H.; MENEGUETTE, C.; BARBOSA, A. J. Histopathological and immunohistochemical study of the brain and heart in the chronic cardiac form of Chagas' disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 51, n. 1, p. 8- 15, 1993.
71. QUEIROZ, L. S.; PAES, R. A. Site didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem. [online]. 23, Fev., 2007 Disponível em <<http://anatpat.unicamp.br>> Acesso em desde 2005 a 2007.
72. RANGEL, R.; TORRES, B.; DEL BRUTO, O.; SOTELO, J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 36, n. 2, p. 387 – 392, 1987.
73. REIS, M. A.; COSTA, R. S.; FERRAZ, A. S. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 88, n. 1, p.24-27, 1995.
74. RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. *Lancet Infectious Diseases*, v. 2, n. 6, p. 337-53, 2002.
75. SANDHYAMANI, S.; ROY, S; GODE, G. R.; KALLA, G. N. Pathology of rabies: a light- and electron-microscopical study with particular reference to the changes in cases with prolonged survival. *Acta Neuropathologica*, v.54, n. 3, p. 247 – 251.
76. SANTOS, E. O.; CANELA, J. R.; MONÇÃO, H. C. G.; ROQUE, M. J. G. Reactivation of Chagas' disease leading to the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 6, n. 6, p. 317-321, 2002.

-
-
77. SCHNEIDER, M. C.; ALMEIDA, G. A., SOUZA L. M., MORARES, N. B., DIAZ, R. Rabies control in Brazil from 1980 to 1990. *Revista de Saúde Pública*, v. 30, n. 2, 1996.
78. SEGAL, A. *Obesidade não tem cura, mas tem tratamento*. 1. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.
79. SOTELO, J. Neurocysticercosis – Eradication of cysticercosis. *British Medical Journal*, n. 326, p. 511-512, 2003.
80. SOTELO, J.; DEL BRUTTO, O. Brain cysticercosis. *Archives of Medical Research*, v. 31, n. 1, p.3-14, 2000.
81. SOUSA, A. Q.; SA, H. L. C.; QUEIROZ, T. R. B.; HORTA, S. W. G.; PEARSON, R. D. Neurocysticercosis In Ceará State, Northeastern Brazil: A Review Of 119 Cases. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 58, n. 6, p. 759–762, 1998.
82. SPECTOR, N. *Manual para a redação de teses, dissertações e projetos de pesquisa*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, **1997**. v. 1. 120 p.
83. SRINIVASAN, A.; BURTON, E. C.; KUEHNERT, M. J.; RUPPRECHT, C.; SUTKER, W. L.; KSIAZEK, T. G.; PADDOCK, C. D.; GUARNER, J.; SHIEH, W. J.; GOLDSMITH, C.; HANLON, C. A.; ZORETIC, J.; FISCHBACH, B.; NIEZGODA, M.; EL-FEKY, WH; ORCIARI, L.; SANCHEZ, E. Q.; LIKOS, A.; KLINTMALM, G. B.; CARDO, D.; LEDUC, J.; CHAMBERLAND, M. E.; ZAKI, S. R. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients, *The New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 11, p. 1.103-1.111, 2005.

-
-
84. STOCKER, J. T.; DEHNER, L. P. *Pediatric Pathology*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. v. 2, p. 1.448 – 1.451.
85. TAGGART, M.; CRAVER, R. M. D. Causes of Death, Determined by Autopsy, in Previously Healthy (or Near-Healthy) Children Presenting to a Children's Hospital. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 130, n. , 2006.
86. TAKAYANAGUI, O. M.; LEITE, J. P. Neurocysticercosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 34, n. 3, 2001.
87. TAVARES JR., A. R. Psychiatric disorders in neurocysticercosis (Letter). *British Journal of Psychiatry*, v. 163, p. 839, 1993.
88. TINOCO, A. L. A.; BRITO, L. F.; SANT'ANNA, M. S. L.; ABREU, W. C.; MELLO, A. C.; SILVA, M. M. S.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PEREIRA, C. A. S. Sobrepeso e obesidade medidos pelo índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e relação cintura/quadril (RCQ), de idosos de um município da Zona da Mata Mineira. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 9, n. 2, 2006.
89. ULLAH, K.; AWAN, Z. I. Pattern of The Causes of Death In Adult Males –A Perspective on Autopsy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan*, v. 16, n. 11, p. 712-716, 2006.
90. VANNUCCHI, H.; CUNHA, D. F.; BERNARDES, M. M.; UNAMUNO, M. R. Serum levels of vitamin A, E, C and B2, carotenoid and zinc in hospitalized elderly patients. *Revista de Saúde Pública*, v. 28, n. 2, p. 121-126, 1994.

-
-
91. VASCONCELOS, A. M. N. Causas de morte em idosos no Brasil Trabalho apresentado no XIV Encontro Nacional de Estudos Populacionais, ABEP, realizado em Caxambú- MG –Brasil, de 20- 24 de Setembro de 2004.
92. VERMERSCH, P.; LEYS, D.; LORTHIOIR, M.; PASQUIER, F.; KRIVOSIC, I.; PETIT, H. Fulminating cryptococcal meningoencephalitis. An anatomo-clinical case. *Revue Neurologique*, v. 146, n. 5, p. 372-374, 1990.
93. VOGEL, F. S.; FULLER, G. N.; BOULDIN, T. W. Sistema Nervoso. In: RUBIN, E.; FARBER, J. L. *Patologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. cap. 28, p. 1391-1482.
94. WHEAT, L. J.; BATTEIGER, B. E.; SATHAPATAYAVONGS, B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine*, v. 69, n. 4, p. 244-260, 1990.
95. WHITLEY, R. J. Viral encephalitis. *New England Journal of Medicine*, v. 323, n. 4, p. 242- 250, 1990.
96. WILLIAMS, D. B., CARTER, C. B. *Transmission Electron Microscopy -A Textbook for Materials Science*. New York: Plenum Press, 1996, 750p.
97. YOUNG, P. A.; YOUNG, P. H. *Bases de neuroanatomia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 285 p.

