

## **Encefalite, Mielite e Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM):**

### **Definições de Caso**

James J. Sejvar<sup>1</sup> (em nome do Grupo de Trabalho sobre Encefalite da Colaboração *Brighton*<sup>#</sup>).

<sup>1</sup>Divisão de Doenças por Vírus e Rickettsias e Divisão de Doenças Infecciosas Transmitidas por Vetores, Centro Nacional de Zoonoses, Doenças transmitidas por Vetores e Entéricas, Centros para Controle de Doenças e Prevenção, Atlanta, GA, EUA.

<sup>#</sup> *Homepage* da Colaboração *Brighton*: <http://www.brightoncollaboration.org>

e-mail: [secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org)

\* Declaração de isenção de responsabilidade: os achados, opiniões e afirmativas contidas nesse documento consensual são os dos membros do Grupo de Trabalho, enquanto indivíduos. Eles não representam necessariamente as posições oficiais de cada organização participante (por exemplo, governo, universidade ou corporação). Especificamente, os achados e conclusões neste artigo são os dos autores e não necessariamente representam as posições oficiais dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e da Agência Regulatória de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos.

Palavras-chave: encefalite, ADEM, mielite, encefalomielite, evento adverso, imunização, diretrizes, definição de caso

## 1. Preâmbulo

*Encefalite* é definida como uma inflamação do parênquima cerebral. Em termos rigorosos, é um diagnóstico patológico, no qual a presença de inflamação, edema e morte de neurônios são demonstradas por histopatologia. Isso em geral está associado com infiltração de células inflamatórias e infiltrado perivascular. *Mielite* é definida como inflamação do parênquima da medula espinal. Um processo inflamatório envolvendo o cérebro e a medula pode ser referido como “*encefalomielite*”. A demonstração dessa inflamação é considerada confirmatória para o diagnóstico de encefalite/mielite.

Há muitas causas básicas de encefalite/mielite agudas, e incluem etiologias infecciosas, tóxicas, neoplásicas, autoimunes e metabólicas. Admite-se que a maioria dos casos de encefalite são de natureza infecciosa e podem ser atribuídas a diferentes agentes como vírus, bactérias, fungos e parasitos. Agentes tóxicos e metabólicos podem levar a encefalite química, enquanto que neoplasias podem levar a encefalite neoplásica ou paraneoplásica. Por fim, várias condições autoimunes podem levar a encefalite aguda. As imunizações muito raramente podem levar a encefalite aguda, em especial as vacinas vivas atenuadas. Entretanto, a introdução das imunizações serviu para reduzir a incidência de complicações encefalíticas causadas por várias infecções virais e bacterianas. Entretanto, em mais de 70% dos casos de encefalite aguda não se consegue identificar um agente etiológico, presumivelmente por causa da ampla variedade de etiologias e limitações nos atuais testes diagnósticos.

**Encefalomielite disseminada aguda (ADEM<sup>1</sup>)** é descrita classicamente como uma síndrome unifásica de inflamação cerebral e desmielinização, ocorrendo em associação temporal com desafios imunológicos precedentes, como infecção ou imunização. Em geral, pode-se distinguir ADEM de encefalite aguda por: a) predominância de lesões desmielinizantes, em vez de citotóxicas, e b) associação temporal a um desafio imunogênico específico e desencadeador.

Tem-se sugerido que várias infecções virais ou vacinações precedentes atuam como desafio antigênico, levando à resposta imunológica sob a forma de ADEM. Várias infecções por vírus,

---

<sup>1</sup> NR: Do termo em inglês *Acute disseminated encephalomyelitis*

como sarampo, caxumba, rubéola, varicela-zóster, vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes simples, hepatite A e vírus coxsackie foram associadas a ADEM, com taxas de incidência variando de 1 por 1.000 para sarampo e varicela e 1 por 5.000 para rubéola. Além disso, várias infecções bacterianas foram associadas temporalmente com ADEM.

Várias imunizações foram associadas temporalmente com ADEM, como encefalite japonesa, febre amarela, sarampo, influenza, varíola, antraz e outras. Entretanto, a única associação com evento antecedente comprovada epidemiologicamente e patologicamente é a da vacina contra raiva do tipo Semple (vacina derivada de cérebros de carneiro/camundongo); tal associação não foi observada com as formulações modernas da vacina contra raiva.

### ***Análise Racional para as Decisões sobre Definições de Caso de Encefalite e ADEM***

A demonstração de inflamação do parênquima cerebral por histopatologia dá o diagnóstico definitivo de **Encefalite**. Entretanto, na maioria dos casos, tal confirmação histopatológica não é disponível. Certas características clínicas e neurodiagnósticas podem também ser sugestivas de encefalite aguda, permitindo assim um diagnóstico clínico na ausência de histopatologia.

Um diagnóstico clínico de encefalite depende da demonstração de disfunção cerebral na presença de evidência de um processo inflamatório; essa disfunção pode ser cortical, subcortical (por exemplo, núcleos cinzentos da base, tronco cerebral) ou de ambas, e geralmente se manifesta por:

- disfunção cortical difusa ou global, resultando em alteração de consciência, distúrbios do pensamento ou alteração aguda do comportamento normal da pessoa.
- disfunção focal cortical/subcortical, resultando em déficits neurológicos focais, ou
- manifestações de disfunção global e déficits focais.

Déficits neurológicos focais são geralmente definidos por disfunção que pode ser localizada em um local específico do sistema nervoso, resultando em anormalidades neurológicas em um local específico ou em uma função específica. Há muitas manifestações possíveis de déficits neurológicos focais e função cerebral alterada, e dados limitados sugerem que sinais referentes a quase todos os aspectos do sistema nervoso podem ser observados em encefalite/mielite. Na

elaboração da definição, levou-se em consideração uma lista abrangente de várias manifestações de disfunção dos sistemas cortical, subcortical, motor, sensorial, cerebelar e de nervos cranianos, mas as sensibilidades ou especificidades desses achados não são conhecidas e podem não ter peso igual no diagnóstico de encefalite. Além disso, é possível que sejam encontrados déficits não incluídos na lista com a definição. Por exemplo, crises focais não-convulsivas.

O segundo aspecto de encefalite clínica é a demonstração de evidência de processo inflamatório agudo. Febre é geralmente considerada com indicador geral, mas não específico, de inflamação. O indicador mais confiável de inflamação do sistema nervoso central (SNC) é pleocitose (presença de leucócitos no líquido cérebro-raquidiano [LCR]). Na ausência de contra-indicações como hipertensão intracraniana, a punção lombar (PL) e a análise do LCR são frequentemente os métodos mais práticos para avaliar a presença de inflamação do SNC. Entretanto, uma pequena percentagem de casos de encefalite não apresentam pleocitose.

Um ponto de corte (*cutoff*) de 5 leucócitos/ $\mu$ L para definir pleocitose é baseada em dados da distribuição normal de leucócitos em adultos e crianças saudáveis. Em lactentes com menos de 2 meses de idade, foi escolhido um *cutoff* de 15 leucócitos/ $\mu$ L, com base em vários estudos de lactentes saudáveis ou sem infecção do SNC. Usando esses *cutoffs*, espera-se uma taxa de falsos-positivos de 0-2% em adultos e 0-5% em neonatos. *Cutoffs* mais elevados provavelmente aumentariam o risco de excluir casos de encefalite, já que a contagem leucocitária de menos de 10/ $\mu$ L está presente em 5% das crianças com agentes virais confirmados no LCR.

Além disso, há vários achados de neuroimagem (tomografia computadorizada [CT] ou imagem de ressonância magnética [MRI]) que são sugestivos ou indicativos de inflamação do parênquima, bem como padrões e formatos de onda no eletroencefalograma (EEG) que podem ser sugestivos de processo inflamatório do SNC.

Todo o exposto acima pode aplicar-se ao diagnóstico de **Mielite**, a diferença principal consiste nas características clínicas de mielite, que apresenta déficits neurológicos focais referentes à medula; na mielite isolada o córtex não está envolvido, e assim disfunção cerebral global não é esperada.

Encefalite está freqüentemente associada a meningite concomitante, já que a inflamação das meninges ocorre freqüentemente junto com a encefalite. Entretanto, clinicamente, as características clínicas de meningite (por exemplo, rigidez de nuca, fono-fotofobia, etc) são de identificação difícil ou impossível em um paciente com encefalite severa e o quadro clínico de encefalopatia é dominante. Do ponto de vista diagnóstico, a inflamação parenquimatosa pode freqüentemente encobrir as características da neuroimagem ou eletroencefalográficas de meningite, tornando tal separação difícil. Entretanto, casos de encefalite podem preencher os critérios de meningite asséptica. Enquanto que a maioria dos casos de meningite asséptica estão associados a desfecho favorável e poucas seqüelas, a encefalite pode estar associada a doença neurológica severa, seqüelas neurológicas graves a longo prazo e morte. Se há evidência, do ponto de vista clínico e diagnóstico, de que há inflamação tanto das meninges quanto do parênquima, e se o caso preenche os critérios de encefalite e meningite, o caso deve ser relatado como encefalite. O uso do termo “*meningoencefalite*” é usado frequentemente na literatura e na prática clínica, e é uma terminologia aceitável tanto nos casos de encefalite quanto nos de meningite asséptica, se os critérios de definição de encefalite e meningite asséptica são preenchidos.

A marca característica de diagnóstico de **ADEM** é a demonstração de áreas de inflamação e desmielinização esparsas, focais ou multifocais (disseminadas) na substância branca cerebral, subcortical e cortical profunda. Enquanto que o envolvimento da substância cinzenta também pode ser vista (especialmente no tálamo), isso é geralmente um componente menor comparado com o envolvimento da substância branca. Embora essas lesões possam ser demonstradas por histopatologia, o diagnóstico é feito pela MRI, e várias características da MRI são úteis no reconhecimento das lesões de substância branca de **ADEM**.

A maioria das características e critérios delineados acima para encefalite aplica-se igualmente para **ADEM**. Em especial, é importante notar que as manifestações clínicas de **ADEM** e de encefalite aguda podem ser idênticas e difíceis de distinguir somente em bases clínicas, particularmente nas fases iniciais da doença. Essas duas síndromes têm também como ponto comum a presença de encefalopatia ou déficits neurológicos focais e a presença de inflamação do

SNC. A característica primordial que permite distingui-las é a presença de desmielinização aguda em **ADEM**; tal desmielinização é documentada pelos achados de MRI. Enquanto que a desmielinização pode certamente estar presente em casos de encefalite viral aguda, o quadro dominante em geral é de edema, alterações citotóxicas e hemorragia; MRI pode também ser normal.

**ADEM** pode ser parte de um *continuum* de distúrbios desmielinizantes do SNC, que inclui esclerose múltipla (MS), leucoencefalite hemorrágica aguda, mielite transversa, e neurite óptica. Uma certa percentagem de pessoas com o diagnóstico inicial de ADEM vai evoluir para MS, e assim um comentário sobre a natureza monofásica de ADEM é necessário. ADEM difere de MS pela ausência de recaídas ou recorrências da sintomatologia clínica e de novas lesões desmielinizantes do SNC. Por essa razão, a natureza monofásica de ADEM é definida como ausência de recorrência (no período de 3 meses) *na ausência de tratamento ou enquanto em tratamento apropriado*. Recaída que ocorra durante a cessação do tratamento ou diminuição da terapêutica deve ser considerada como pertencendo a um episódio monofásico.

## 2. Definições de Caso: Encefalite, Mielite e ADEM<sup>1</sup>

### I. Encefalite

**Nível 1 de certeza diagnóstica<sup>2</sup>:** Encefalite

- (a) Demonstração de inflamação aguda do parênquima do sistema nervoso central (+/- meninges) por histopatologia.

**Nível 2 de certeza diagnóstica<sup>3,4</sup>:** Encefalite

- (a) Encefalopatia (por exemplo, nível de consciência deprimida ou alterada, letargia ou alteração da personalidade durando >24 horas),

#### **E INCLUINDO**

- (b) **UM OU MAIS** dos seguintes:

1. Resposta ao ambiente diminuída ou ausente, definida pela resposta a barulho alto ou a estímulos dolorosos,
2. Contato ocular diminuído ou ausente,
3. Resposta a estímulos externos inconsistentes ou ausentes,
4. Dificuldade para despertar,
5. Convulsão associada a perda de consciência (1).

**OU**

(c) Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo um ou mais dos seguintes:

1. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitados a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical),
2. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos<sup>5</sup>,
3. Defeito/defeito(s) de campos visuais,
4. Presença de reflexos primitivos (sinal de *Babinski*, reflexo glabellar, reflexo de fochinar/sugar),
5. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais frequentemente focal)<sup>5</sup>,
6. Anormalidades sensoriais (positivas ou negativas; nível sensorial),
7. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo - ou hiperreflexia, reflexos assimétricos),
8. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.

**E (para ambas as possibilidades alcançarem Nível 2)**

(d) **DOIS OU MAIS**<sup>6</sup> dos seguintes indicadores de inflamação do SNC:

1. Febre (temperatura  $\geq 38^{\circ}$  C),
2. Pleocitose do líquido cefaloespinal ( $>5$  leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças de  $>2$  meses de idade;  $>15$  leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças  $<2$  meses de idade),
3. Achados EEG consistentes com encefalite<sup>7</sup>, ou
4. Neuroimagem consistente com encefalite<sup>8</sup>.

**Nível 3 de certeza diagnóstica**<sup>3,4</sup>: Encefalite

(a) Encefalopatia (por exemplo, nível de consciência deprimida ou alterada, letargia, ou alteração de personalidade durando  $>24$  horas),

**E INCLUINDO**

(b) **UM OU MAIS** dos seguintes:

1. Resposta ao ambiente diminuída ou ausente, definida por resposta a barulho alto ou estímulo doloroso,
2. Contato ocular diminuído ou ausente,
3. Resposta a estímulos externos inconsistente ou ausente,
4. Dificuldade de despertar, ou
5. Convulsão associada com perda de consciência (1).

**OU**

(c) Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo **um ou mais** dos seguintes:

1. Sinais corticais focais (incluindo mas não limitados a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical),

2. Anormalidade/anormalidades dos nervos cranianos<sup>5</sup>,
3. Defeito/defeitos dos campos visuais,
4. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de fochinhar/sugar),
5. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais frequentemente focal)<sup>5</sup>,
6. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas; nível sensorial),
7. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo - ou hiperreflexia, reflexos assimétricos),
8. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar

**E (para ambas as possibilidades alcançarem Nível 3)**

(d) **UM**<sup>6</sup> dos seguintes indicadores de inflamação do SNC:

1. Febre (temperatura  $\geq 38^{\circ}$  C),
2. Pleocitose do LCR ( $>5$  leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças de  $>2$  meses de idade;  $>15$  leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças  $<2$  meses de idade),
3. Achados EEG consistentes com encefalite<sup>7</sup>, ou
4. Neuroimagem consistente com encefalite<sup>8</sup>.

**Nível 3A de certeza diagnóstica**<sup>5,9</sup>

(a) Informação disponível é insuficiente para distinguir entre encefalite aguda ou ADEM; caso impossível de ser classificado definitivamente.

**Critério de exclusão para níveis 2 e 3 de certeza diagnóstica**

(a) Outros diagnósticos para a doença estão presentes<sup>10</sup>.

## II. Mielite

**Nível 1 de certeza diagnóstica:** Mielite

(a) Demonstração de inflamação aguda da medula (+/- meninges) por histopatologia,

**Nível 2 de certeza diagnóstica**<sup>11</sup>: Mielite

(a) Mielopatia (desenvolvimento de disfunção sensorial, motora, ou autonômica atribuível à medula, incluindo fraqueza de neurônio motor superior e/ou inferior, nível sensorial, disfunção intestinal ou de bexiga, disfunção erétil),

**E**

(b) **DOIS OU MAIS**<sup>12</sup> dos seguintes indicadores, sugestivos de inflamação da medula:

1. Febre (temperatura  $\geq 38^{\circ}$ C),
2. Pleocitose do LCR ( $>5$  leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças  $>2$  meses de idade;  $>15$  leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças  $<2$  meses de idade),

3. Achados de neuroimagem demonstrando inflamação aguda (+/- meninges), ou desmielinização da medula.

**Nível 3 de certeza diagnóstica<sup>11</sup>: Mielite**

(a) Mielopatia (desenvolvimento de disfunção sensorial, motora, ou autonômica atribuível à medula, incluindo fraqueza de neurônio motor superior e/ou inferior, nível sensorial, disfunção intestinal ou de bexiga, disfunção erétil),

**E**

(b) **UM<sup>12</sup>** dos seguintes indicadores, sugestivos de inflamação da medula:

1. Febre (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ),
2. Pleocitose no LCR ( $>5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças  $>2$  meses de idade;  $>15$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças  $<2$  meses de idade),
3. Achados de neuroimagem demonstrando inflamação aguda (+/- meninges), ou desmielinização da medula.

**Crítérios de exclusão para níveis 2 e 3 de certeza diagnóstica**

(a) Outros diagnósticos para a doença estão presentes<sup>10</sup>.

Casos que preenchem os critérios para encefalite e mielite em qualquer categoria devem ser classificados como *encefalomielite*.

### III. ADEM

**Nível 1 de certeza diagnóstica<sup>13</sup>: ADEM**

(a) Demonstração de áreas de desmielinização difusas ou multifocais por histopatologia.

**OU**

(b) Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo **um ou mais** dos seguintes:

1. Encefalopatia (veja definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia),
2. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitada a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical),
3. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos,
4. Defeito/defeitos de campos visuais,
5. Presença de reflexos primitivos (sinal de *Babinski*, reflexo glabellar, reflexo de fochinar/sugar),
6. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais frequentemente focal),
7. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas; nível de sensório),

8. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo - ou hiperreflexia, assimetria de reflexos), ou
9. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar,

**E**

- (c) Achados de imagem de ressonância magnética (MRI) mostrando lesões de matéria branca difusas ou multifocais ponderadas em T2, ponderadas por difusão, ou FLAIR (“*fluid-attenuated inversion recovery*”) (+/- intensificação por gadolínio em seqüências T1),

**E**

- (d) Padrão monofásico da doença (isto é, ausência de recaída dentro de um *mínimo* de 3 meses do nadir sintomático).<sup>14,15,16</sup>

**Nível 2 de certeza diagnóstica<sup>3,17</sup>: ADEM**

- (a) Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo um ou mais dos seguintes:
1. Encefalopatia (veja definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia),
  2. Sinais corticais focais (incluindo mas não limitada a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical,
  3. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos,
  4. Defeito/defeitos de campos visuais,
  5. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de focinhar/sugar),
  6. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais freqüentemente focal),
  7. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas; nível de sensorio),
  8. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo - ou hiperreflexia, assimetria de reflexos), ou
  9. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar,

**E**

- (b) Achados de imagem de ressonância magnética (MRI) mostrando lesões de matéria branca difusas ou multifocais ponderadas em T2, ponderadas por difusão, ou FLAIR (“*fluid-attenuated inversion recovery*”) (+/- intensificação por gadolínio em seqüências T1),

**E**

- (c) Tempo insuficiente de acompanhamento para documentar ausência de recaída no período mínimo de 3 meses após nadir sintomático)<sup>14,15,16</sup>

**Nível 3 de certeza diagnóstica<sup>3</sup>: ADEM**

- (a) Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo um ou mais dos seguintes:
1. Encefalopatia (veja definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia),

2. Sinais corticais focais (incluindo mas não limitada a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical,
3. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos,
4. Defeito/defeitos de campos visuais,
5. Presença de reflexos primitivos (sinal de *Babinski*, reflexo glabellar, reflexo de focinhar/sugar),
6. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais frequentemente focal),
7. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas; nível de sensorio),
8. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo - ou hiperreflexia, assimetria de reflexos), ou
9. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.

### **Nível 3A<sup>5,9</sup>**

- Informação disponível insuficiente para distinguir entre encefalite aguda ou ADEM; caso impossível de ser classificado definitivamente.

### **Crítérios de exclusão para todos os níveis de certeza diagnóstica**

- Presença de diagnóstico alternativo claro de infecção aguda ou outro diagnóstico para a doença,
- Recorrência ou recaída de doença em qualquer ponto após um período de 3 meses de melhora clínica desde o nadir sintomático, ou
- Se conhecidos, achados de MRI ou histopatológicos inconsistentes com o diagnóstico de ADEM.

### **Notas para as Definições de Caso**

<sup>1</sup> Se o nível mais baixo aplicável de certeza diagnóstica da definição para uma categoria definitiva (isto é, Nível 3, excluindo Nível 3A) é obtido e há evidência de que os critérios para o nível superior mais próximo de certeza diagnóstica (Nível 2) são também obtidos, o evento deve ser classificado no nível superior mais próximo (Nível 2). Essa abordagem deve ser continuada até que o nível de certeza diagnóstica mais elevada seja determinado. Assim, se um caso preenche os critérios diagnósticos de ambas as categorias (encefalite e ADEM), mas alcança um nível de certeza diagnóstica mais elevada em um deles, o nível mais alto prepondera, e o caso deve ser classificado de acordo com a categoria na qual o nível de certeza diagnóstica mais elevada foi alcançado. O Grupo de Trabalho reconhece que, sob esse paradigma, é possível alcançar um nível de certeza diagnóstica mais elevada para ADEM com critérios menos rigorosos do que para encefalite, por exemplo, Nível 1 de certeza diagnóstica para encefalite exige diagnóstico histopatológico, enquanto que o nível 1 para ADEM não o exige. Entretanto, na ausência de um marcador biológico, o diagnóstico de ADEM se baseia nos achados de neuroimagem, no contexto clínico apropriado, e a combinação de neuroimagem apropriada e um padrão monofásico da doença são próximos a um padrão ouro para essa entidade clínica. Assim, pode-se ter um nível mais alto de certeza diagnóstica para ADEM do que para encefalite, na ausência de outros dados biológicos. Quando o nível 1 de ADEM e o Nível 2 de encefalite, ou

Nível 2 de ADEM e Nível 3 de encefalite são alcançados, a melhor categoria para escolher é ADEM.

<sup>2</sup> O Grupo de Trabalho de encefalite/ADEM reconhece que, na maioria dos casos, o exame histopatológico não é praticável como um método diagnóstico; isso pode ser especialmente o caso nos países em desenvolvimento. Entretanto, a demonstração histopatológica de inflamação cerebral permanece como o “padrão ouro” para o diagnóstico de encefalite, e assim, o grupo determinou que esse deveria ser o nível 1 para determinação de encefalite.

<sup>3</sup> Os níveis 2 e 3 de certeza diagnóstica foram propostos especialmente para adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais. Para crianças com menos de 2 anos (e, em especial, para aquelas com menos de 6 meses) o sistema nervoso e, do mesmo modo, o exame neurológico estão em fluxo contínuo (por exemplo, o que é normal em uma criança de 28 dias de idade não é necessariamente normal em uma criança de 2 meses de idade). A avaliação de encefalopatia e déficits neurológicos em lactentes e crianças pequenas necessita ser feita de maneira apropriada para a idade, levando em conta a idade e o nível de desenvolvimento da criança.

<sup>4</sup> Níveis 2 ou 3 de encefalite são atingidos se os critérios (a + b + d) ou (c + d) dos respectivos níveis são preenchidos e se não há critérios de exclusão.

<sup>5</sup> Note que apenas os critérios 2 e 5 podem ser aplicáveis em todos os grupos etários; outros critérios para sinais neurológicos focais/multifocais podem ser dependentes da idade e não são aplicáveis a todos os grupos etários.

<sup>6</sup> Note que o nível 2 de certeza diagnóstica exige pelo menos 2 dos critérios listados para inflamação, enquanto o nível 3 exige apenas 1 critério. Isso é o reconhecimento de que, em alguns casos de encefalite, todos os critérios listados ou não estão presentes ou tais dados não são disponíveis. Assim, um diagnóstico clínico de encefalite deve ainda ser aplicável, mas será de menor certeza diagnóstica do que se critérios suficientes estivessem presentes.

<sup>7</sup> Achados eletroencefalográficos (EEG) consistentes com encefalite: achados EEG consistentes com encefalite incluem, mas não estão limitados a: lentificação difusa ou multifocal não específica (não-fisiológica); descargas periódicas ou outras anormalidades eletroencefalográficas podem ou não estar presentes.

<sup>8</sup> Achados de neuroimagem consistentes com encefalite incluem, mas não estão limitados a:

- Tomografia computadorizada de crânio (CT) mostrando áreas de hipodensidade; imagens contrastadas demonstrando intensificação meníngea ou de parênquima, indicando inflamação meníngea e de parênquima, ou intensificação giral.
- Imagem de Ressonância Magnética (MRI) do cérebro/medula mostrando áreas de sinal hiperintenso difusas ou multifocais ponderadas em T2, imagem ponderada por difusão, ou FLAIR (“*fluid-attenuation inversion recovery*”), sugestivas de inflamação ou desmielinização.

<sup>9</sup> Em certas situações, há informações insuficientes para fazer uma distinção definitiva entre encefalite aguda e ADEM; em tais circunstâncias o Nível de certeza diagnóstica 3A deve ser usado, e todas as tentativas devem ser feitas para obter informações adicionais que permitam categorização adicional do caso.

<sup>10</sup> Por exemplo, neoplasma, encefalopatia tóxica/metabólica, distúrbio vascular, trauma, etc.

<sup>11</sup> Níveis 2 ou 3 de mielite são alcançados se os critérios (a + b) dos respectivos níveis são preenchidos e critérios de exclusão não são encontrados.

<sup>12</sup> Note que o nível 2 de certeza diagnóstica exige pelo menos 2 dos critérios listados para inflamação, enquanto que o nível 3 exige apenas 1 critério. Isso é o reconhecimento de que, em alguns casos de mielite, todos os critérios listados ou não estão presentes ou tais dados não são disponíveis. Assim, um diagnóstico clínico de encefalite deve ainda ser aplicável, mas será de menor certeza diagnóstica do que se critérios suficientes estivessem presentes.

<sup>13</sup> Nível 1 de ADEM é alcançado se o critério (a) é preenchido ou se os critérios (b + c + d) são preenchidos, e critérios de exclusão não são encontrados.

<sup>14</sup> Ausência de recorrência é preenchido apenas através de acompanhamento a longo prazo. Falta de recorrência de sintomas neurológicos dentro de um período de 3 meses do primeiro episódio deve ser considerada sugestiva de doença monofásica. Uma certa percentagem de casos, entretanto, provavelmente será reclassificada posteriormente como esclerose múltipla. A certeza diagnóstica aumenta em correlação direta com a duração do acompanhamento na ausência de recorrência da doença.

<sup>15</sup> Nadir sintomático é definido como o ponto no qual os sintomas clínicos são percebidos como os piores, esse nadir precisará ser definido e identificado pelo profissional de saúde com base em avaliação caso a caso; o intervalo entre o início da doença e o nadir sintomático deve ser documentado.

<sup>16</sup> A ausência de recorrência e a natureza monofásica de ADEM é útil como característica diferencial para separar ADEM de esclerose múltipla. Entretanto, reconhece-se que alguns especialistas aceitam uma entidade de “ADEM recorrente”, que pode representar uma entidade fisiopatológica distinta de esclerose múltipla. Entretanto, o Grupo de Trabalho decidiu que recorrência da doença após um período de 3 meses deve mais provavelmente representar esclerose múltipla, e para os propósitos operacionais desta definição tal recorrência seria considerada operacionalmente como esclerose múltipla, e portanto não um caso de ADEM. Além disso, o desenvolvimento de doença desmielinizante aguda em uma pessoa com uma história conhecida de esclerose múltipla pode ser difícil de classificar como ADEM ou exacerbação de esclerose múltipla; entretanto, a maioria das autoridades provavelmente classificariam tal evento como exacerbação de esclerose múltipla, com o entendimento de que tal diferenciação pode ser imperfeita e incerta.

<sup>17</sup> O nível 2 de ADEM é alcançado se os critérios (a + b + c) são preenchidos e se critérios de exclusão não forem encontrados.

#### **Referência:**

1. Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg D, Braun M, et al. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004; 22:557-62.

**Apêndice I: Características que podem ajudar a distinguir Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) de Esclerose Múltipla - sugestões do Grupo de Trabalho sobre Encefalite da Colaboração Brighton.**

<b>Características</b>	<b>ADEM</b>	<b>Esclerose Múltipla</b>
<i>Pródromo de doença febril</i>	Frequente	Raro
<i>Sinais e sintomas</i>	Distúrbio disseminado do SNC; coma/sonolência são frequentes	Frequentemente monossintomática
<i>Padrão temporal da doença</i>	Monofásica	Recorrente e com remissões
<i>Características das neuroimagens</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta carga de lesão</li> <li>• Lesões da substância branca grandes e bilaterais</li> <li>• Envolvimento talâmico algumas vezes está presente;</li> <li>• Lesões da mesma idade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carga de lesão mais baixa (geralmente)</li> <li>• Placas menores na substância branca profunda</li> <li>• Envolvimento talâmico ou de outra substância cinzenta profunda é raro.</li> <li>• Lesões com idades diferentes</li> </ul>
<i>Líquido céfalo-raquidiano</i>	Bandas oligoclonais frequentemente ausentes	Bandas oligoclonais frequentemente presentes