

FERNANDO PEREIRA FRASSETTO

Alterações neuropatológicas em casos de febre amarela submetidos a autópsia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Patologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Rosemberg

SÃO PAULO
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Frassetto, Fernando Pereira
Alterações neuropatológicas em casos de febre
amarela submetidos a autópsia / Fernando Pereira
Frassetto. -- São Paulo, 2020.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Patologia.
Orientador: Sérgio Rosemberg.

Descritores: 1.Febre amarela 2.Autopsia
3.Encéfalo 4.Neuropatologia 5.Sepse 6.Choque

USP/FM/DBD-264/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À memória do Professor Thales de Britto, por seu amor e dedicação ao ensino da Patologia

Agradecimentos

Ao Professor Sergio Rosemberg, mestre, conselheiro, amigo, presente em todos os momentos de meu aprendizado em neuropatologia, e que prontamente se dispôs a ser meu orientador.

À minha família, sempre, que possibilitou toda essa longa jornada.

À Doutora Maria Beatriz Sampaio Lopes, que me recebeu com toda a atenção na *University of Virginia*, e que muito me ensinou em neuropatologia.

Ao Professor Venâncio Avancini Ferreira Alves e à Doutora Sheila Aparecida Coelho Siqueira, que sempre acreditaram e acreditam no meu trabalho.

A Cecília Aparecida Vaiano Farhat, pela realização das análises estatísticas.

A Alda Wakamatsu (LIM 14), pela realização das reações imunohistoquímicas, e ao laboratório de histotécnica da Faculdade de Medicina da USP, pela confecção das lâminas.

Aos professores do Laboratório de Poluição Ambiental (LIM 05) da Faculdade de Medicina da USP, pelo constante apoio à autópsia.

Ao Dr. Amaro Nunes Duarte-Neto, pelo auxílio na coleta dos materiais e pelo compartilhamento de dados clínicos e de PCR.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes regras, em vigor no momento desta publicação:

Referências: seguindo as determinações da ABNT NBR 6023 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2002a).

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte I (ABNT) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.]. --3.ed. rev. ampl. mod. - - São Paulo: SIBiUSP, 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Resumo

Frassetto FP. Alterações neuropatológicas em casos de febre amarela submetidos a autópsia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A febre amarela (FA) é uma doença viral hemorrágica reemergente, causada pelo vírus da febre amarela. Entre 2016 e 2018 ocorreu um grande surto no Brasil, com mais de 2.000 casos confirmados, incluindo mais de 500 mortes. Poucas descrições da neuropatologia desta doença são encontradas na literatura. **MÉTODOS:** Foram coletados os encéfalos de trinta e oito pacientes com FA que foram submetidos à autópsia, e os dados obtidos foram comparados com os encéfalos coletados de pacientes sem FA como grupo controle. Tanto os casos de FA quanto os controles foram subdivididos de acordo com a presença ou ausência de choque séptico associado, condição na qual pode ocorrer a encefalopatia associada à sepse. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. **RESULTADOS:** Demonstramos que todos os casos e controles apresentaram, pelo menos focalmente, a maioria das alterações neuropatológicas avaliadas, como edema, deposição de hemossiderina perivascular e hemorragia, infiltrado inflamatório meníngeo e parenquimatoso e hemorragias, e infiltrado inflamatório perivascular. Este último foi o único parâmetro que apresentou diferença estatística em relação à FA, quando comparado aos controles ($p < 0,0001$). A avaliação imunohistoquímica de casos e controles selecionados demonstrou reatividade imune predominantemente linfomononuclear, sem aspecto inequívoco de encefalite. **CONCLUSÃO:** Como a maioria dos parâmetros avaliados não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles, os diversos achados podem ser atribuídos predominantemente a alterações vasculares, como a endotelopatia induzida por choque, associada à estimulação do sistema imunológico inerente aos processos infecciosos sistêmicos.

Descritores: Febre Amarela; Autopsia; Encéfalo; Neuropatologia; Sepse; Choque.

Abstract

Frassetto FP. *Neuropathological alterations in cases of yellow fever submitted to autopsy* [thesis]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2020.

INTRODUCTION: Yellow fever (YF) is a reemerging viral hemorrhagic disease caused by yellow fever virus. Between 2016 and 2018 a major outbreak occurred in Brazil, with more than 2000 confirmed cases, including more than 500 deaths. Few descriptions of the neuropathology of this disease are found in the literature. **METHODS:** We analyzed morphologically and immunohistochemically the brains of thirty-eight YF patients who underwent autopsy, and the data obtained were compared with those brains collected from patients without YF as a control group. Both YF cases and controls were subdivided according to the presence or absence of associated septic shock, a condition in which sepsis-associated encephalopathy may occur. The data obtained were subjected to statistical analysis. **RESULTS:** We demonstrated that all cases and controls presented, at least focally, most of the neuropathological changes evaluated, such edema, perivascular hemosiderin deposition and hemorrhage, meningeal and parenchymal inflammatory infiltrate and hemorrhages, and perivascular inflammatory infiltrate. The latter was the only parameter which presented statistical difference related to YF, when compared to controls ($p < 0.0001$). Immunohistochemical evaluation of selected cases and controls demonstrated predominantly lymphomononuclear immune reactivity, without unequivocal aspect of encephalitis. **CONCLUSIONS:** Since most of the parameters evaluated did not show statistically significant differences between cases and controls, the various findings can be attributed predominantly to vascular changes, such as shock induced endotheliopathy, associated with the stimulation of the immune system inherent to systemic infectious processes.

Keywords: Yellow Fever; Autopsy; Brain; Neuropathology; Sepsis; Shock

Lista de figuras

Figura 1 – Epidemias recentes de febre amarela ao redor do globo	14
Figura 2 – Distribuição de casos confirmados por semana epidemiológica no Brasil, 2016-2019	15
Figura 3 – Distribuição de casos confirmados no estado de São Paulo no período de 2016 a 2018.....	15
Figura 4 – Resposta imune a infecções virais.....	18
Figura 5 – Patogênese da encefalopatia associada à sepse (SAE).....	21
Figura 6 – Cérebro, cerebelo e tronco encefálico, fixados em formalina, após segmentação	30
Figura 7 – Hemorragia perivascular.....	36
Figura 8 – Infiltrado inflamatório perivascular.....	37
Figura 9 – Hemorragia meníngea	38
Figura 10 – Infiltrado inflamatório meníngeo	39
Figura 11 – Padrões de positividade imunohistoquímica.....	40
Figura 12 – Área de hemorragia em substância cinzenta profunda/ínsula	47
Figura 13 – Edema parenquimatoso e perivascular (casos)	48
Figura 14 – Áreas de hemorragia parenquimatosa (caso 15)	49
Figura 15 – Hemorragia parenquimatosa	50
Figura 16 – Deposição de hemossiderina perivascular (casos)	50
Figura 17 – Infiltrado inflamatório parenquimatoso (casos)	51
Figura 18 – Alterações vasculares crônicas.....	52
Figura 19 – Reações imunohistoquímicas (casos)	53
Figura 20 – Reações imunohistoquímicas (controles)	56
Figura 21 - Endotelopatia induzida pelo choque (SHINE).....	76

Lista de gráficos

Gráfico 1 – Hemorragia perivascular (casos).....	59
Gráfico 2 – Nódulos microgliais (casos).....	59
Gráfico 3 – Hemorragia perivascular (casos x controles)	65
Gráfico 4 – Hemorragia parenquimatosa (casos x controles).....	65
Gráfico 5 – Infiltrado inflamatório perivascular (casos x controles)	66
Gráfico 6 – Hemorragia meníngea (casos x controles)	66

Lista de quadros e tabelas

Quadro 1 – Protocolo de representação topográfica (mapeamento)	29
Quadro 2 – Parâmetros histológicos avaliados	34
Quadro 3 – Parâmetros histológicos com avaliação semiquantitativa	35
Tabela 1 – Distribuição dos parâmetros histológicos (casos).....	58
Tabela 2A – Distribuição dos parâmetros histológicos (controles)	61
Tabela 2B – Distribuição dos parâmetros histológicos (controles) com as categorias agrupadas	62
Tabela 3 – Distribuição dos parâmetros histológicos (casos x controles).....	64
Tabela 4 – Análise imunohistoquímica, teste paramétrico (t-Student)	67
Tabela 5 – Positividade imunohistoquímica para IL-1 β , casos x controles	68
Tabela 6 – Positividade imunohistoquímica para TNF- α , casos x controles.....	69

Sumário

Resumo

Abstract

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de quadros

Lista de tabelas

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo geral	24
2.2 Objetivos específicos.....	24
3 MÉTODOS	25
3.1 Desenho do estudo	26
3.2 Descrição dos casos.....	26
3.2.1 Autópsia	26
3.2.2 Pacientes	26
3.2.3 Processamento dos encéfalos	28
3.3 Descrição dos controles	31
3.4 Procedimentos histológicos	33
3.5 Procedimentos imunohistoquímicos	33
3.6 Análise morfológica	33
3.7 Análise imunohistoquímica	40
3.8 Estatística.....	41
3.9 Pareceres obtidos	42
4 RESULTADOS	43
4.1 Casos	44
4.1.1 Achados macroscópicos	46
4.1.2 Achados microscópicos	47
4.1.3 Achados imunohistoquímicos	53
4.2 Controles	54

4.2.1 Achados macroscópicos	54
4.2.2 Achados microscópicos	54
4.2.3 Achados imunohistoquímicos	56
4.3 Análise estatística.....	57
4.3.1. Casos.....	57
4.3.2 Controles	60
4.3.3 Casos versus controles	63
4.3.3.1 Achados morfológicos	63
4.3.3.2 Achados imunohistoquímicos.....	66
5 DISCUSSÃO	70
6 CONCLUSÕES.....	77
7 ANEXOS	80
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	184

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma arbovirose causada por um vírus RNA de fita simples da família *Flaviviridae*, o vírus da FA (VFA), que tem como hospedeiro natural primatas não humanos, e sobrevive em um ciclo pela disseminação através mosquito *Aedes aegypti*. A infecção de humanos é ocasional, atuando então o ser humano como hospedeiro incidental. Entretanto, ao penetrar no ambiente natural do vírus, indivíduos suscetíveis (não vacinados, sem exposição prévia ao VFA) estão em risco de serem infectados.

As maiores séries de casos de FA na literatura provêm de epidemias na África¹⁻⁴. Considerada uma doença reemergente⁵⁻⁶, nos últimos anos foram documentadas múltiplas epidemias, no continente africano e em diversas outras regiões do globo, incluindo o Brasil (figura 1).

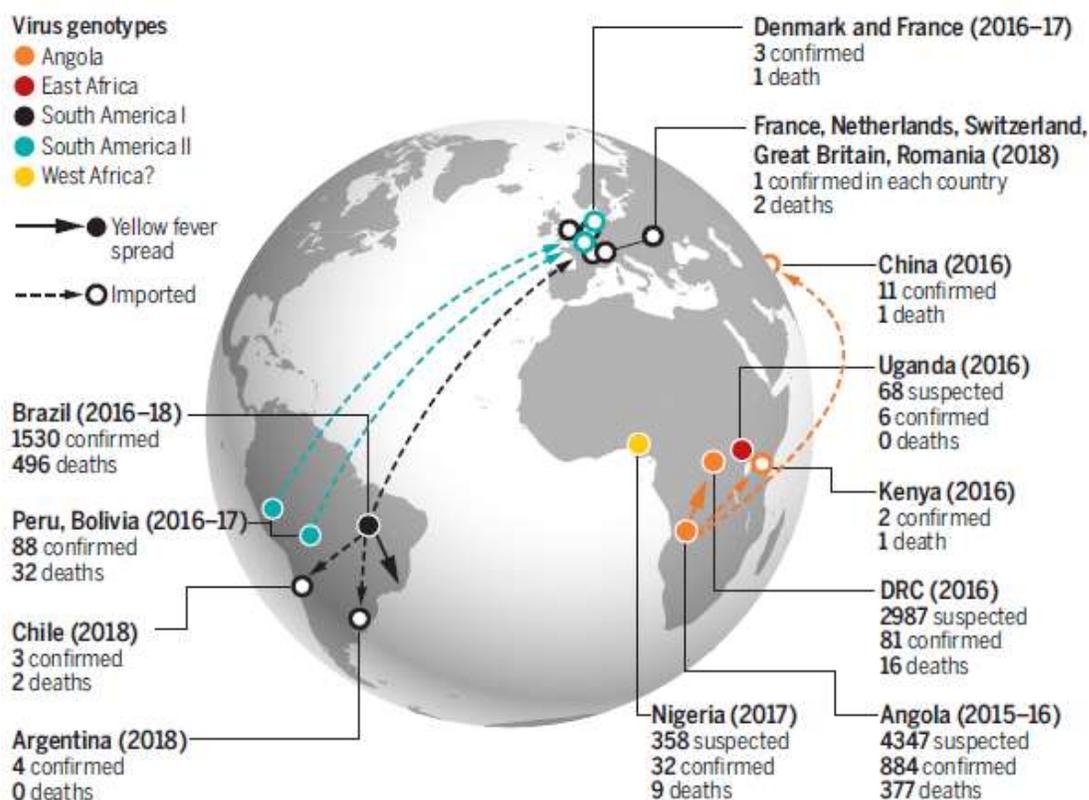


Figura 1 – Epidemias recentes de febre amarela ao redor do globo; Fonte: Barrett (2016)⁶.

Em dezembro de 2016 (período sazonal, ou de transmissão, 2016-2017), teve início a maior epidemia brasileira em décadas, caracterizada como de ciclo silvestre (e não urbano), afetando inicialmente os estados de Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo, com 777 casos confirmados por RT-PCR⁷. Um segundo período de transmissão iniciou-se no último trimestre de 2017, estendendo-se ao primeiro semestre de 2018, e teve 1378 casos confirmados, com 483 óbitos⁸⁻⁹. Neste segundo período inserem-se os casos que serão objeto do presente estudo (figuras 2 e 3).

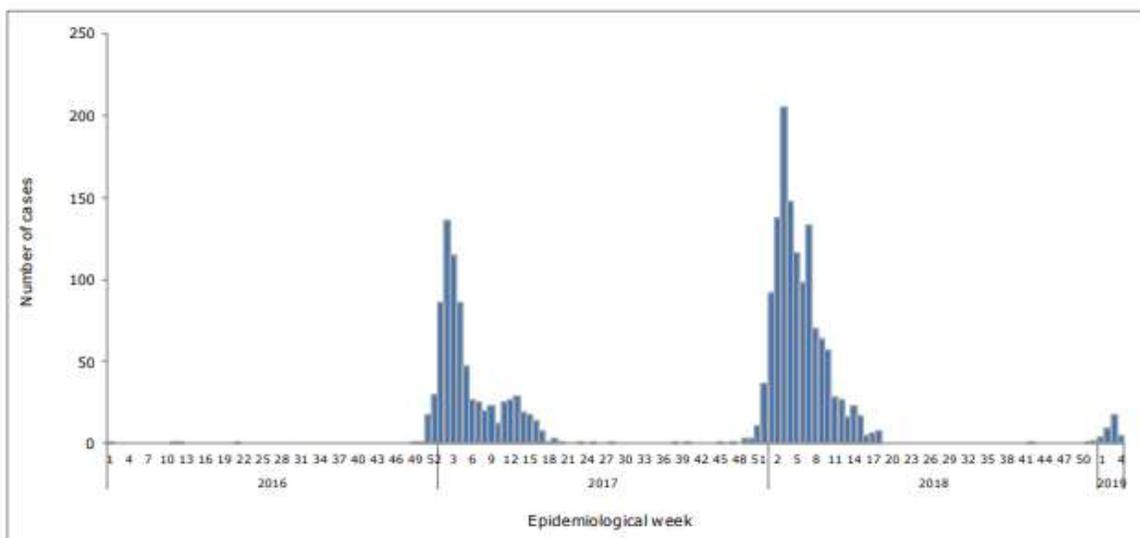


Figura 2 - Distribuição de casos confirmados por semana epidemiológica no Brasil, 2016-2019; Fonte: PAHO/WHO (2019)⁸

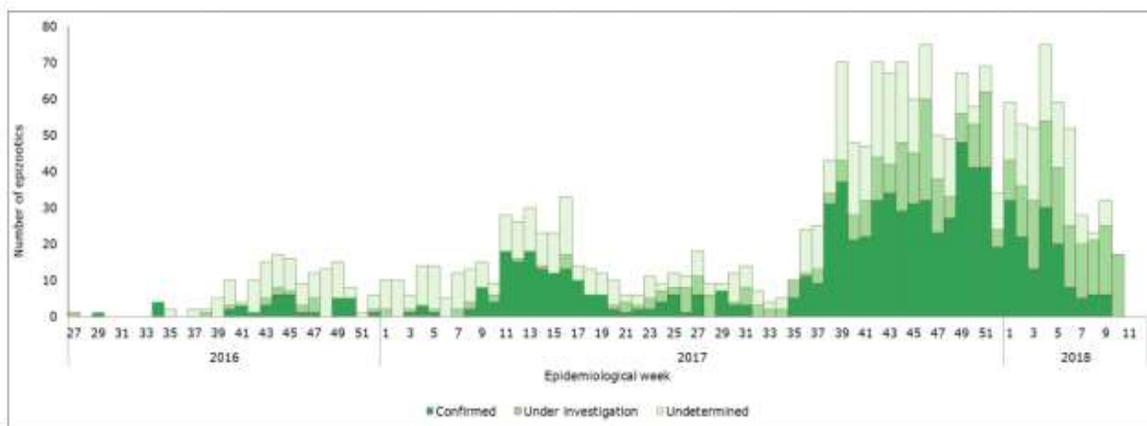


Figura 3 - Distribuição de casos no estado de São Paulo no período de 2016 a 2018; Fonte: PAHO/WHO (2018)⁹.

Essa epidemia teve forte repercussão no ambiente médico, na saúde pública e na imprensa, sublinhando a necessidade de avaliação sistemática e minuciosa dos casos, incluindo os óbitos. A autópsia, prática cada vez mais infrequente, por razões diversas, em instituições médicas de todo o mundo¹⁰⁻¹³, é procedimento que permite tal avaliação, além de coleta de grande quantidade de materiais biológicos para análise laboratorial, razão pela qual a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), por meio do serviço de verificação de óbitos central da Universidade de São Paulo (SVOC-USP), realizou autópsias detalhadas e criteriosas de casos de FA, provenientes do complexo do hospital das clínicas (HC) da FMUSP, a partir de dezembro de 2017, estendendo-se no decorrer do primeiro semestre de 2018.

O espectro clínico da FA humana é muito amplo, podendo variar de casos oligo ou assintomáticos, até desfechos fatais. É a mais severa das arboviroses circulantes nas Américas, e tem três estágios de evolução: infecção, remissão e intoxicação (ou toxemia), sendo este último caracterizado por febre alta, disfunção hepática severa, manifestações hemorrágicas, falência renal, anormalidades cardiovasculares e neurológicas, e choque, atingido em 15 a 20% dos casos. Os anticorpos contra o VFA podem ser detectados nesta fase, na qual a viremia geralmente não está mais presente. A mortalidade da toxemia varia de 20 a 60%¹⁴.

Sinais e sintomas neurológicos como cefaleia, convulsões e alterações do nível de consciência como parte do quadro clínico da FA já são descritos há quase um século¹⁵. Monath e Barrett¹⁶ citam algumas alterações metabólicas, como aumento da concentração de sódio e da quantidade água extracelulares, e queda de concentração de potássio, como possíveis causas de alguns sinais de encefalopatia, como estupor e coma. Tais distúrbios metabólicos foram demonstrados em macacos-rhesus¹⁷, longamente utilizados como modelo animal da doença humana¹⁸. Hipoglicemia, hipotensão e acidose, bem como hiperamonemia (relacionada a deterioração da função hepática) foram descritos como prováveis contribuintes. Em contrapartida, ação direta do VFA resultando em alterações neurológicas é considerada não significativa, visto que muito raramente o vírus penetra o SNC durante uma infecção¹⁶.

A ausência de neurotropismo já havia sido notada em trabalhos pioneiros acerca da neuropatologia em séries de casos fatais de FA humana. Jakob¹⁹, em 1929, descreveu o SNC de 14 casos, citando infiltrado inflamatório linfomononuclear meníngeo e perivascular, reatividade microglial, perda

neuronal e gliose como principais achados. Em 1939 Stevenson²⁰ descreveu 34 casos, sendo que em 20 deles os encéfalos foram avaliados em sua totalidade, condição que buscamos reproduzir no presente estudo. O autor relatou a hemorragia perivascular como principal lesão, principalmente na substância cinzenta profunda cerebral. Infiltrado linfocítico perivascular foi observado em 9 casos, sendo considerado leve em 8 deles. Alterações reacionais em micróglia e astrócitos foram consideradas leves, e não foram observados corpos de inclusão.

Descrições como as de Jakob e Stevenson, entretanto, são exceções. A ampla maioria dos trabalhos acerca da neuropatologia da FA restringe-se à descrição de raros casos humanos previamente vacinados (cujos achados podem não corresponder exatamente às alterações presentes na infecção pelo VFA selvagem), e a modelos animais.

Já em 1930 Theiler²¹, citando observações de Leigret, bem como o trabalho de Lasnet¹⁵, acerca da importância do SNC de portadores de FA ser testado para a presença do vírus, estabeleceu um modelo murino, submetendo os animais a injeção intracerebral do VFA. Após sacrificar alguns espécimes, o autor identificou infiltrado inflamatório perivascular e proliferação endotelial como as principais alterações, bem como inclusões eosinofílicas nucleares em células “ganglionares” (neurônios). Sellards¹⁸, ao injetar o VFA no encéfalo de macacos-rhesus, descreveu um quadro de “encefalite viral”, e ocasionais inclusões nucleares, semelhantes às visualizadas por Theiler. Ambos os autores não descreveram alterações macroscópicas significativas.

Também utilizando modelos animais, Barrett e Gould²² demonstraram o neurotropismo de algumas cepas virais - Asibi (YF-AS), vacina neurotrópica francesa, dois dos três vírus da subcadeia da vacina 17DD (Brasil e Colômbia) e três de seis isolados do tipo selvagem (YF-B7, YF-B12 e YF-B 15). A cepa associada à epidemia brasileira atual é considerada moderna, não relacionada diretamente às cepas previamente citadas²³⁻²⁵.

A cepa vacinal 17D/17DD já foi relacionada a doença disseminada (viscerotrópica)²⁶⁻²⁷, bem como a casos raros de encefalite²⁸⁻²⁹ ou meningoencefalite³⁰⁻³¹ (via disseminação hematogênica, com quebra de barreira hematoencefálica³²), ou casos (mais frequentes) de distúrbios do SNC associados a fenômenos de autoimunidade - mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré,

encefalomielite aguda disseminada (*ADEM*)³³. Entretanto, descrições dos achados patológicos no contexto vacinal continuam sendo muito raros, visto que a maior parte dos casos pós-vacinais citados na literatura não é fatal. O relato de autópsia da *Joint Statement of the US Public Health Service* em 1966, com presença de infiltrado inflamatório perivascular cerebral e medular, e recuperação do vírus vacinal no tecido cerebral, continua sendo referencial²⁸. Kengsakul e colaboradores descrevem um caso de meningoencefalite fatal pós-vacinal em portador de HIV³⁴.

Utilizando a cepa 17D em modelos murinos, Liu e Chambers³⁵ demonstraram a presença de níveis mais elevados de células T CD4+ e T CD8+ em casos de encefalite não fatal, enquanto os níveis de ambas as células foram menores nas encefalites fatais, justificada em parte por menor expressão do interferon. A ação dos linfócitos T CD4 e CD8 na resposta contra diversos vírus está bem estabelecida na literatura³⁶⁻³⁷. Os mesmos autores enfatizaram também a importância da IL-1 β e do TNF- α , ao induzirem ativação microglial e astrocitária, e da ação de anticorpos, também induzida por TNF- α , no clareamento viral. Schlesinger e colaboradores enfatizam a ação de anticorpos no combate à encefalite murina por VFA³⁸. Além do efeito protetor, a ativação do sistema imune, referida por vezes como "tempestade de citocinas" (figura 4), relaciona-se a múltiplas lesões viscerais³⁹. Associando-se a outros fatores (como a replicação viral), é responsável pela evolução severa de parte dos casos.

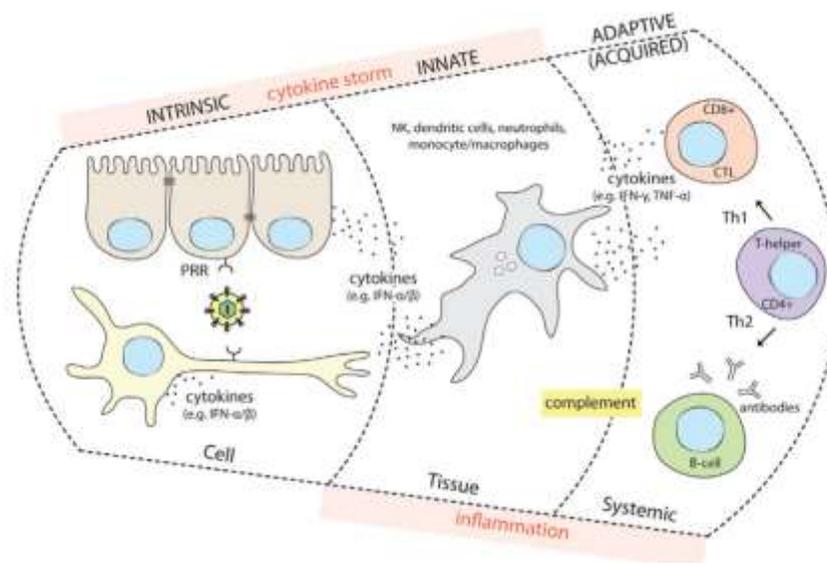


Figura 4 - Resposta imune a infecções virais; Fonte: Koyuncu, Hogue, Enquist (2013)³⁹.

Células dendríticas apresentadoras de antígenos, macrófagos e células *natural killer* (NK) fazem parte da resposta celular ao VFA, e em especial as células NK produzem grande quantidade de citocinas, como o interferon (IFN) γ . Entre os linfócitos, as células T CD4+ apresentam-se em maior número nos tecidos infectados, expressando fator de crescimento tumoral (TGF) β , fator de necrose tumoral (TNF) α e IFN- γ ⁴⁰. Interleucinas (IL) 1 e 6, TNF- α , entre outros, fazem parte da resposta humoral, e foram detectados em níveis mais elevados em indivíduos com desfecho fatal⁴¹. Além disso, as mesmas encontram-se elevadas de 2 a 7 dias após vacinação (com a cepa 17D)⁴². Tais dados demonstram que tanto citocinas pró quanto anti-inflamatórias estão associadas à agressão imunomediada na FA, em especial relacionada a dano endotelial⁴³ e coagulação intravascular disseminada⁴⁴, assim como ao estabelecimento de uma resposta efetiva duradoura nos casos não fatais e nos vacinados.

No contexto de indivíduos com evolução severa da FA, além de se buscar entender como o vírus e o sistema imune interagem, e como tal interação se relaciona a possíveis lesões, é essencial levar em consideração que as alterações neurológicas podem estar relacionadas a outras condições associadas. A insuficiência hepática secundária a hepatopatia aguda relacionada ao VFA pode resultar em alterações neurológicas, classicamente descritas como encefalopatia hepática (EH). Infecções concomitantes, relativamente frequentes nesses casos, inclusive como causa final de óbito¹, também podem resultar em quadro neurológico, designado como encefalopatia associada à sepse (do inglês *sepsis associated encephalopathy*, SAE).

A encefalopatia hepática, síndrome neurológica presente em hepatopatias agudas (EH tipo A) e crônicas (EH porto-sistêmica, EH tipos B e C), é caracterizada por sonolência, estupor, coma e até óbito, frequentemente associados a edema difuso e possível herniação⁴⁵. As alterações celulares geralmente estão restritas aos astrócitos, que apresentam engurgitamento (descritos como células de Alzheimer tipo II e identificados predominantemente na substância cinzenta cortical e nas estruturas cinzentas centrais profundas) mais provavelmente associado à hiperamonemia⁴⁶, e que é um componente significativo do edema que caracteriza o encéfalo na EH, principalmente em quadros agudos. O engurgitamento é deletério, ao prejudicar a captação de neurotransmissores,

reduzir o tamanho do espaço extracelular levando a concentrações iônicas extracelulares anormalmente elevadas, e até comprometer a vascularização por compressão mecânica⁴⁵.

A encefalopatia associada à sepse é entidade bem estabelecida, apesar de ser considerada um diagnóstico de exclusão. Estudos diversos relataram que a SAE é uma causa relativamente comum de distúrbios neurológicos em pacientes críticos internados em UTI e sua prevalência varia de 8 a 70%, dependendo dos critérios de inclusão e exclusão utilizados⁴⁷⁻⁴⁹. O espectro clínico da SAE pode variar de leve desorientação, agitação e sonolência, a rebaixamento do nível de consciência e coma⁵⁰. O eletroencefalograma (EEG) é exame que permite a caracterização dos distúrbios elétricos presentes, como a redução da frequência, visualizada em casos leves, e ondas trifásicas, supressão da atividade elétrica, ou padrão de surto-supressão, em casos mais severos⁵¹.

A presença de SAE em pacientes criticamente doentes também tem implicações prognósticas. Sprung e colaboradores⁵², em estudo de referência, obtiveram uma taxa de mortalidade de 49% de pacientes sépticos com status mental alterado, em comparação com uma taxa de 26% em pacientes sépticos com sintomas e sinais não neurológicos. Maior mortalidade nestas condições foi posteriormente relatada por outros autores⁵³. Infecções do trato gastrointestinal e biliar, seguidas de infecções pulmonares, foram associadas a um maior risco de SAE, com *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *Acinetobacter spp* como agentes mais comumente implicados⁵⁴. Presença de múltiplas bactérias na hemocultura, e de *Candida albicans*, foram relacionadas a disfunção encefálica mais grave e uma maior taxa de mortalidade⁵⁵.

A patogênese da SAE ainda não foi totalmente estabelecida, mas vários mecanismos foram propostos (figura 5), envolvendo dano celular e tissular (isquemia, formação de microabscessos) direto, disfunção mitocondrial e endotelial, distúrbios da neurotransmissão e distúrbios da homeostase do cálcio no tecido cerebral⁵⁶⁻⁵⁷. A resposta inflamatória exacerbada do tipo Th1 contribui com muitas dessas disfunções, em especial aos danos endoteliais e consequente quebra da barreira hematoencefálica com resultantes hemorragias, edema, disfunção neuronal e morte celular⁴⁷. O TNF- α , que induz infiltração neutrofílica, apoptose de células neuronais e edema cerebral parece ser um dos mediadores inflamatórios mais significativos na SAE⁵⁸. A IL-1 β é sintetizada em grande quantidade em resposta a uma ampla variedade de estimulantes, sendo o

mais potente o lipopolissacarídeo ou outros componentes da parede celular bacteriana⁵⁹. Ambas as citocinas estão associadas ao choque séptico⁶⁰.

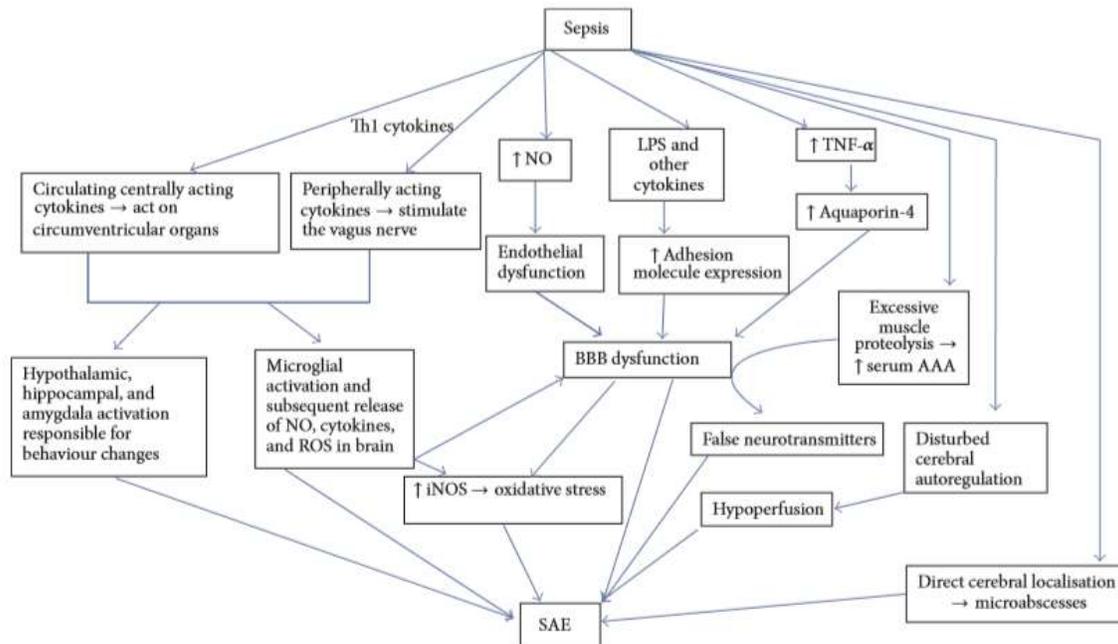


Figura 5 - Patogênese da encefalopatia associada à sepsis; Fonte: Chaudhry, Duggal (2014)⁴⁷.

Hemorragias parenquimatosas (aspecto petequial) e leptomeníngeas, leucoencefalopatia multifocal necrotizante (LMN), microabscessos, alterações isquêmicas (infartos, morte neuronal seletiva) e proliferação glial e microglial reacional foram descritas previamente em condições de choque séptico. A expressão de IL-1 β , também parte da resposta Th1, foi associada à LMN⁶¹.

Outras condições de baixo fluxo sanguíneo encefálico, como o choque hipovolêmico (secundário a hemorragias de grande monta) e o choque cardiogênico (secundário a infarto agudo do miocárdio, tamponamento cardíaco, entre outros) podem apresentar sintomatologia clínica mimetizando diversas outras condições, ou mesmo contribuir para alterações neurológicas em choques mistos ou distúrbios metabólicos. Na presença de isquemia ocorre um amplo espectro de alterações celulares e tissulares, como necrose neuronal seletiva, pan-necrose, ou somente alterações sinápticas, podendo resultar em convulsões, rebaixamento do nível de consciência, entre outros. Sabe-se também que, em tais condições, há expressão aumentada de citocinas como IL-1 β e TNF- α ⁴⁵. Em contexto de isquemia-reperusão global, alguns autores denominam a produção de

citocinas, associada a coagulopatia, de resposta inflamatória sepse-símile (*sepsis-like inflammatory response*)⁶²⁻⁶³.

O conhecimento dessas condições é essencial para o entendimento das repercussões neurológicas da febre amarela, de modo que o estudo neuropatológico detalhado possa acrescentar informações relevantes em um contexto bastante amplo.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

. Avaliar as alterações macroscópicas e histopatológicas do sistema nervoso central de indivíduos com diagnóstico de febre amarela, e evolução fatal.

2.2 Objetivos específicos

. Realizar a descrição e a representação das diversas regiões e estruturas encefálicas, através de mapeamento extenso e sistemático.

. Avaliar, à microscopia, em termos qualitativos ou semiquantitativos, parâmetros histológicos diversos.

. Realizar reações imunohistoquímicas para identificação de antígenos relevantes em áreas e casos selecionados, e quantificar os resultados das mesmas.

. Comparar todos os achados descritos previamente com os mesmos achados em controles, cujo óbito esteja relacionado a outras doenças infecciosas, ou não tenha relação com infecção.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo prospectivo, realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 Descrição dos casos

3.2.1 Autópsia

Entre dezembro de 2017 e abril de 2018, 99 casos de FA grave foram admitidos no HC-FMUSP, dos quais 58 morreram (taxa de letalidade de 58,6%)⁶⁴. Destes 58, 38 foram submetidos, após autorização por escrito dos responsáveis legais ou parentes de primeiro grau, a autópsia no serviço de verificação de óbitos central (SVOC) da USP. As autópsias seguiram preceitos técnicos consagrados⁶⁵, e foram procedidas coletas de amostras tissulares, já realizadas de rotina em todos os óbitos do complexo HC-FMUSP.

3.2.2 Pacientes

Para fins do presente estudo, os indivíduos foram avaliados de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

. Critérios de inclusão

. Confirmação da infecção pelo VFA, em vida e/ou em material de autópsia, de acordo com a definição de caso humano confirmado do MS⁶⁶ - Todo caso suspeito que apresente pelo menos uma das seguintes condições: Isolamento do vírus da FA; Detecção do genoma viral; Detecção de anticorpos da classe IgM pela técnica de MAC-ELISA em indivíduos não vacinados ou com aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH), em amostras pareadas.

. Óbito de causa mal definida, ou seja, cuja autópsia foi considerada necessária para esclarecimento da causa de óbito.

. Ausência de doenças neurológicas primárias conhecidas, ou que tenham sido diagnosticadas durante a atenção médica.

. Critérios de exclusão

. Casos suspeitos de acordo com a definição do MS⁶⁶, mas cuja infecção pelo VFA não tenha sido confirmada

. História suspeita ou confirmada de óbito diretamente relacionado a agentes exógenos/traumáticos, cuja autópsia deve ser realizada obrigatoriamente no Instituto Médico-Legal (IML).

. Indivíduos cujo óbito tenha ocorrido mais de 24 horas antes da realização da autópsia.

Sorologias foram consideradas positivas quando da detecção de RNA viral pela técnica do qRT-PCR, realizada conforme descrito por Figueiredo e colaboradores⁶⁷, e/ou pela presença de anticorpos da classe IgM, conforme descrito na definição de caso confirmado do MS.

Os dados demográficos e epidemiológicos, antecedentes mórbidos, história clínica do quadro que levou o indivíduo a procurar atendimento médico e de sua evolução até o óbito, dados sorológicos, eletroencefalográficos e de imagem relevantes, pesquisa de material genético viral (quando realizada), foram levantados em prontuários médicos, sistemas informatizados (MV, HCMED) e relatórios anatomopatológicos, e organizados em tabelas (anexos A a D). Análise laboratorial no líquido cefalorraquidiano (LCR), ou detecção de material viral no mesmo material (já descrita na literatura⁶⁸), não foi realizada em nenhum dos casos.

3.2.3 Processamento dos encéfalos

Os encéfalos foram removidos da calota craniana seguindo técnicas consagradas de autópsia⁶⁹, e submetidos a avaliação inicial macroscópica, sem secção.

Foi realizada a remoção de cerca de 1,0 cm² do polo frontal direito de 33 casos, os demais 5 não tendo sido realizada a coleta por dificuldades técnicas ocasionais (sem prejuízo à caracterização de infecção pelo VFA, realizada por outros métodos). O material coletado a fresco para realização de RT-PCR foi armazenado conforme orientações do MS⁶⁶, para o Instituto Adolfo Lutz (IAL), designado pelo Ministério como laboratório de referência regional para métodos laboratoriais de diagnóstico da FA. As amostras foram processadas conforme descrito na literatura⁶⁴.

Em seguida, os encéfalos foram armazenados em solução de formalina a 10%, em recipientes adequados e suspensos por fios, evitando-se ao máximo distorções estruturais. Tais condições foram mantidas durante 21 dias, após os quais os encéfalos foram fotografados, avaliados novamente quanto a alterações superficiais, e submetidos a secções coronais seriadas de no máximo 1,0cm de espessura (figura 5). Os cortes obtidos foram avaliados macroscopicamente e, em áreas delimitadas pelo protocolo definido pelos autores (conforme descrito no quadro 1), foram realizadas secções de 0,5cm de espessura, e demais medidas máximas de 3,0cm e 2,0cm (volume de um cassete para representação histológica utilizado rotineiramente).

1. Lobo frontal direito, giro frontal superior
2. Lobo frontal esquerdo, giro frontal superior
3. Lobo parietal direito, giro pós-central
4. Lobo parietal esquerdo, giro pré-central
5. Lobo occipital direito, cúneo
6. Lobo occipital esquerdo, cúneo
7. Lobo temporal direito, giro temporal superior
8. Lobo temporal esquerdo, giro temporal superior
9. Formação hipocampal direita, giro denteado
10. Formação hipocampal esquerda, giro denteado
11. Núcleos da base à direita
12. Núcleos da base à esquerda
13. Tálamo à direita
14. Tálamo à esquerda
15. Verme cerebelar
16. Hemisfério cerebelar direito, nível de núcleo denteado
17. Hemisfério cerebelar esquerdo, nível de núcleo denteado
18. Mesencéfalo
19. Ponte
20. Bulbo
21. Substância branca cerebral (centro semioval) à direita
22. Substância branca cerebral (centro semioval) à esquerda

Quadro 1 - Protocolo de representação topográfica (mapeamento).



Figura 6 - Cérebro, cerebelo (vistos parcialmente) e tronco encefálico, fixados em formalina, após segmentação.

As amostras foram enviadas, em solução de formalina, para o Laboratório de Histotécnica da FMUSP, onde foram confeccionados os blocos de parafina, e as lâminas histológicas com coloração por hematoxilina e eosina. Em 6 casos foram realizadas as técnicas especiais de Weil, para avaliação mais detalhada da substância branca, e Nissl com cresil violeta, para visualização neuronal. Após a avaliação histológica dos primeiros casos, foi decidido não prosseguir na realização de tais técnicas, exceto se fossem detectadas alterações relevantes (desmielinização, perda neuronal exuberante) nos demais casos, ou controles, o que não ocorreu de modo significativo. A não realização em todos os casos, e nos controles, foi decidida levando em consideração questões financeiras e técnicas (desgaste desnecessário do bloco de parafina).

3.3 Descrição dos controles

Durante o ano de 2019 foram coletados, seguindo os mesmos protocolos dos casos, 21 encéfalos para controle, da rede municipal de hospitais (casos da rotina do SVOC), com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

. Critérios de inclusão:

. Óbito de causa mal definida.

. Ausência de doenças neurológicas primárias conhecidas.

. Idade maior que 18 anos (idade mínima dos casos) e menor que 74 anos (idade máxima dos casos).

. Critérios de exclusão:

. Suspeita ou confirmação de FA, ou vacinação para esta.

. História suspeita ou confirmada de óbito diretamente relacionado a agentes exógenos/traumáticos, cuja autópsia deve ser realizada no Instituto Médico-Legal (IML).

. Indivíduos cujo óbito tenha ocorrido mais de 24 horas antes da realização da autópsia.

Foram estabelecidos dois grupos para coleta de controles: indivíduos sem achados de autópsia que indicassem infecção (11 no total), e indivíduos com achados de autópsia compatíveis com choque séptico (10 no total). Conforme visto na Introdução, a encefalopatia associada à sepse é um possível fator associado a alterações neurológicas, razão pela qual a coleta de controles seguiu esse critério.

Para o estabelecimento do grupo de indivíduos com choque séptico, foram utilizados os dados clínicos e laboratoriais, quando disponíveis, bem como os achados macroscópicos, para estabelecimento de infecção, dentro das definições constantes em *The Third International*

*Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*⁷⁰, o qual estabeleceu que a sepse é uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, enquanto o choque séptico é um subconjunto de casos de sepse no qual anormalidades circulatórias e celulares / metabólicas subjacentes, indicadas por terapia vasopressora necessária para manter a pressão arterial média ≥ 65 mm Hg, e níveis séricos de lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) na ausência de hipovolemia⁷¹, são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade (avaliada em cerca de 40% dos casos). Os mesmos critérios foram utilizados para os casos, quando presentes achados compatíveis com choque séptico concomitantemente à evolução da FA.

Os controles foram obtidos por meio de uma amostragem não probabilística, ou seja, entre aqueles disponíveis para seleção em um dado período de uma data específica, escolheu-se (ao menos) um que se enquadrasse nos critérios de inclusão e exclusão, tivesse autorização dos responsáveis legais para sua realização, e que pudesse ser abordado seguindo os mesmos preceitos técnicos rigorosos dos casos.

O armazenamento, a documentação, o processamento e a representação dos controles, bem como a confecção de lâminas histológicas, foram realizados seguindo os mesmos passos e preceitos técnicos dos casos. Em vista de não serem casos de FA, material encefálico a fresco para pesquisa por PCR não foi realizada.

Os dados demográficos, antecedentes mórbidos e os achados de necropsia foram pesquisados em prontuários médicos, dados de boletins de ocorrência, informações prestadas por familiares e relatórios de necropsia, e organizados em tabela (anexo E). Importante citar que, em muitos casos, em especial naqueles com óbito de causa cardiovascular/hemorragica, o atendimento hospitalar foi muito limitado ou inexistente, principalmente pela evolução súbita do quadro – o tempo de evolução aproximado foi menor que 24 horas em 10 dos 11 controles. Nos quadros infecciosos, o tempo médio foi de aproximadamente 1 semana.

3.4 Procedimentos histológicos

Todas as amostras obtidas por meio da secção regradada, com mapeamento, dos casos e dos controles, foram emblocados em parafina, e submetidos a coloração por hematoxilina e eosina. Alguns casos, conforme citado previamente, foram submetidos a técnicas especiais de Weil e Nissl. Os procedimentos técnicos foram realizados seguindo protocolos bem estabelecidos, realizados rotineiramente no Laboratório de Histotécnica da FMUSP.

3.5 Procedimentos imunohistoquímicos

Foram obtidas lâminas silanizadas, não coradas, no Laboratório de Histotécnica da FMUSP, de casos selecionados. Neste material foram realizadas reações imunohistoquímicas com os anticorpos anti-CD4 (SP35 rabbit monoclonal, 790-4423, Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, EUA), anti-CD8 (SP57 rabbit monoclonal, 790-4460, Ventana), anti-CD20 (L26 monoclonal, 760-2531, Ventana), anti-68 (KP-1, 790-2931, Ventana), anti-IL-1 β (3A6 rabbit monoclonal, 12242S, Cell Signalling Technology, Danvers, Massachusetts, EUA) e anti-TNF- α (rabbit polyclonal, 17590 1-AP, Proteintech Group, Rosemont, Illinois, EUA) conforme as orientações técnicas descritas na bula de cada um dos anticorpos, no Laboratório de Investigação em Patologia Hepática (LIM-14) da FMUSP, sob a supervisão direta do Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, responsável pelo Laboratório.

Os controles tissulares utilizados nas reações imunohistoquímicas são sabidamente positivos para o anticorpo em estudo, sendo efetuados neles os mesmos procedimentos realizados nas amostras selecionadas.

3.6 Análise morfológica

A avaliação inicial macroscópica foi realizada em todos os casos, tanto com o encéfalo fixado intacto quanto após as secções seriadas, descrevendo-se, de modo qualitativo, as alterações consideradas significativas no contexto da pesquisa, como hemorragia, edema e herniações. Os controles foram submetidos à mesma abordagem.

As lâminas histológicas obtidas, coradas em hematoxilina e eosina, dos casos e dos controles, foram submetidas a avaliação detalhada de diversos parâmetros histopatológicos, os quais estão descritos no quadro 2.

Identif.	Parâmetro	Presente	Ausente
A	Edema perivascular	1	0
B	Edema parenquimatoso	1	0
C	Hemorragia perivascular	1, 2, 3	0
D	Hemorragia parenquimatosa	1	0
E	Hemossiderina perivascular	1, 2, 3	0
F	Infiltrado inflamatório parenquimatoso	1	0
G	Nódulos microgliais	1	0
H	Infiltrado inflamatório perivascular	1	0
I	Hemorragia meníngea	1, 2, 3	0
J	Infiltrado inflamatório meníngeo	1, 2, 3	0
K	Infiltrado inflamatório periventricular	1	0
L	Alterações neuronais eosinofílicas	1	0
M	Alterações vasculares crônicas	1	0

Quadro 2 - Parâmetros histopatológicos avaliados. Legenda: Identif. = identificador

Alguns parâmetros foram avaliados apenas qualitativamente, ou seja, ausente (0) ou presente (1), decisão tomada após uma avaliação inicial de todas as amostras dos casos, pré-analítica, que determinou, por exemplo, que alguns parâmetros de suficiente relevante para serem avaliados estavam ausentes na grande maioria das amostras (itens F, I, G, K), enquanto alguns processos difusos/pouco delimitados aos métodos de rotina, como o edema (itens A e B), ou presentes na grande maioria das amostras, de forma difusa (itens L e M), teriam a reprodutibilidade reduzida. Os demais parâmetros foram avaliados de forma qualitativa, ou seja, ausente (0), e semiquantitativa – quando presente, avaliado de grau 1 a 3, conforme detalhado no quadro 3, e exemplificado nas figuras 7 a 10.

A escolha pela avaliação de alguns dos parâmetros histológicos de modo semiquantitativo em 3 graus foi baseada na realizada por Sharshar e colaboradores⁶¹, que, em casos de choque séptico, descreveram de forma semiquantitativa, em graduação de 0 a 3, alguns parâmetros histológicos (neste caso, os relacionados a isquemia, apoptose e reação glial). Em que pese serem outros

parâmetros avaliados em relação ao presente trabalho, a metodologia mostrou-se adequada e reprodutível, daí nossa escolha por este método.

Nas localizações em que foram coletadas amostras bilaterais (lobos frontal, parietal, occipital e temporal, região hipocampal, núcleos da base, tálamo, substância branca cerebral e hemisférios cerebelares) a graduação foi estabelecida pelo maior valor obtido.

Parâmetro	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Hemorragia perivasc.	Vaso único, 200, não circ.	Vaso único, 200, circ.	Múltiplos vasos, 200, circ.
Hemossiderina perivasc.	Vaso único, 200, não circ.	Vaso único, 200, circ.	Múltiplos vasos, 200, circ.
Hemorragia meníngea	Um foco, 200	Múltiplos focos, 200	Foco ou focos, 100
Infiltrado inflam. meníngeo	Um foco, 200	Múltiplos focos, 200	Foco ou focos, 100
Infiltrado inflam. perivasc.	Vaso único, 200, não circ.	Vaso único, 200, circ.	Múltiplos vasos, 200, circ.

Quadro 3 - Parâmetros histopatológicos com avaliação semiquantitativa. Legenda: perivasc. = perivascular; inflam. = inflamatório; 100 = campo com aumento de 100x; 200 = campo com aumento de 200x; circ. = circunferencial; o termo “foco” designa uma área contínua de alteração (hemorragia, infiltrado inflamatório), que não ocupe todo o campo de aumento avaliado.

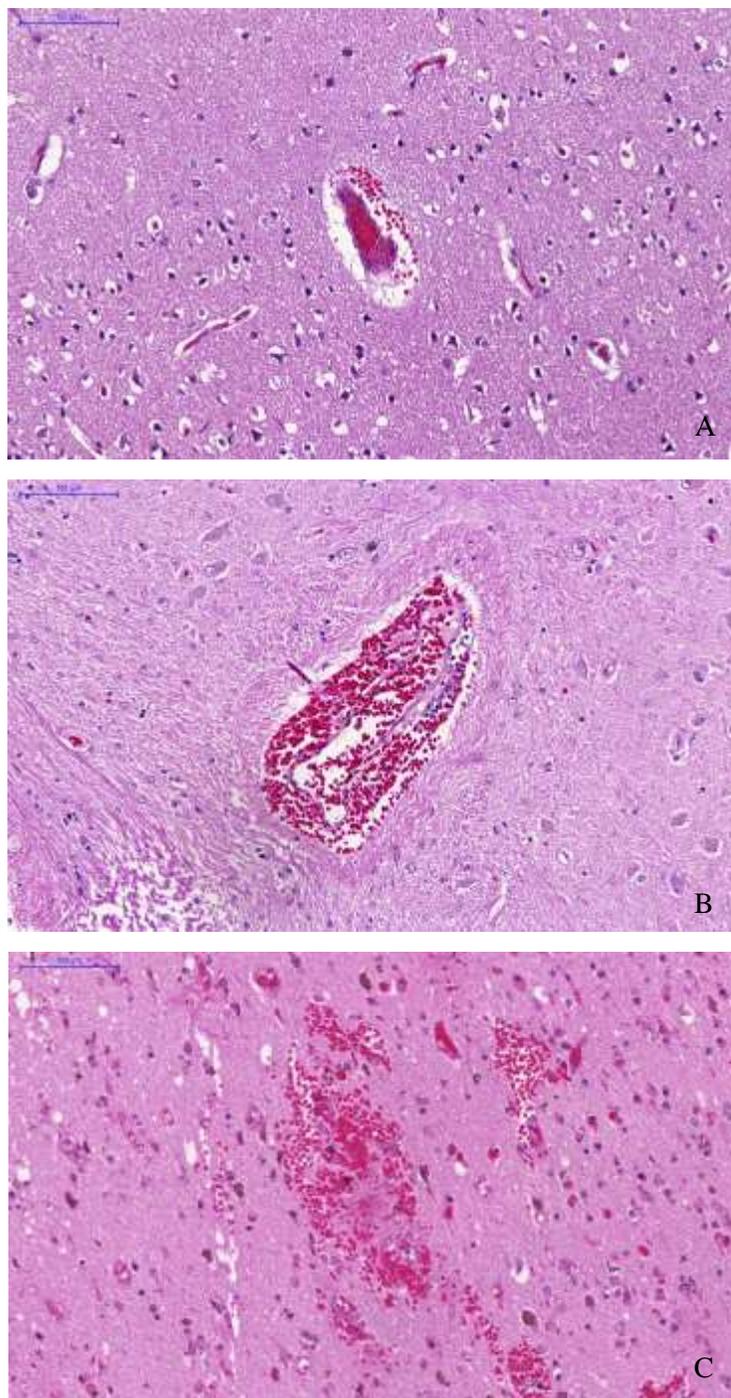


Figura 7 – Hemorragia perivascular, grau 1 em A (caso 11, aumento de 200x), grau 2 em B (caso 21, aumento de 200x) e grau 3 em C (caso 15, aumento de 200x).

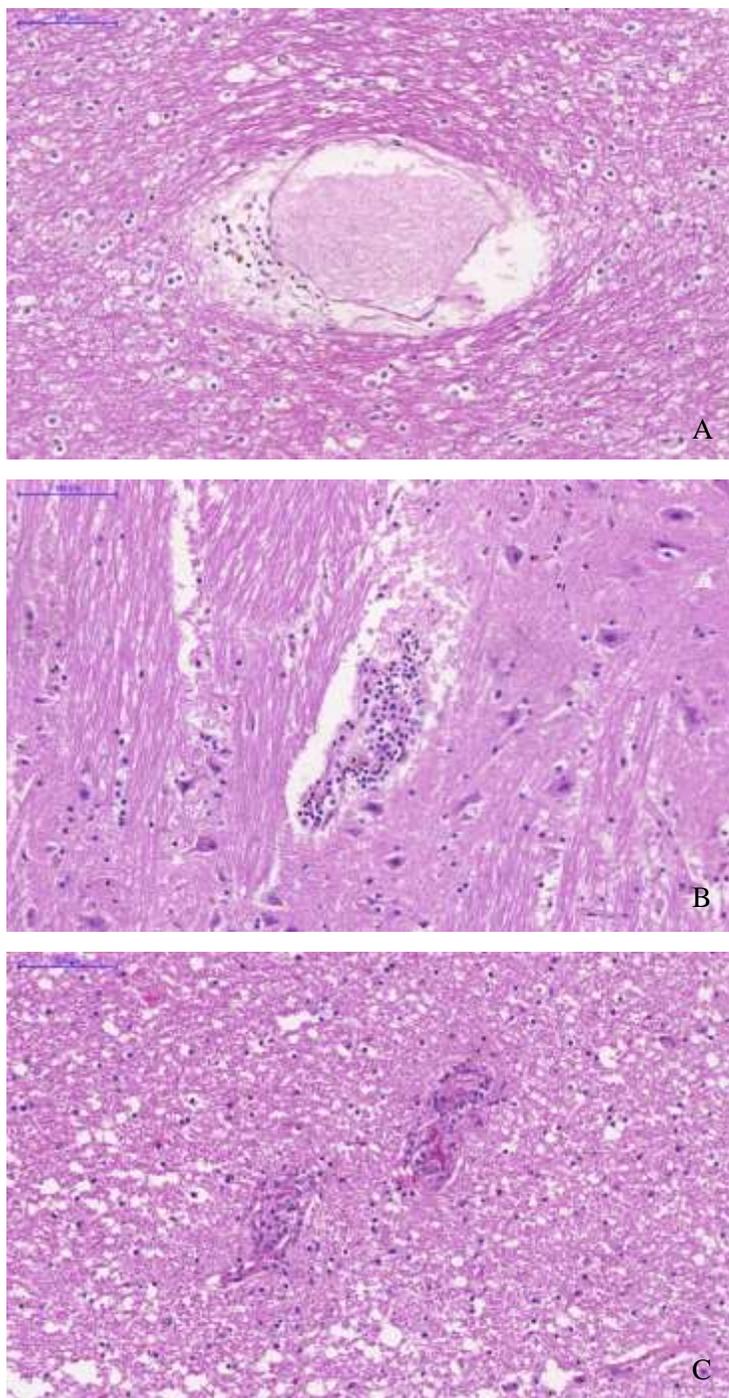


Figura 8 – Infiltrado inflamatório perivascular, grau 1 em A (caso 11, aumento de 200x), grau 2 em B (caso 15, aumento de 200x) e grau 3 em C (caso 15, aumento de 200x). Nota-se também, em A, deposição de hemossiderina perivascular, grau 1.

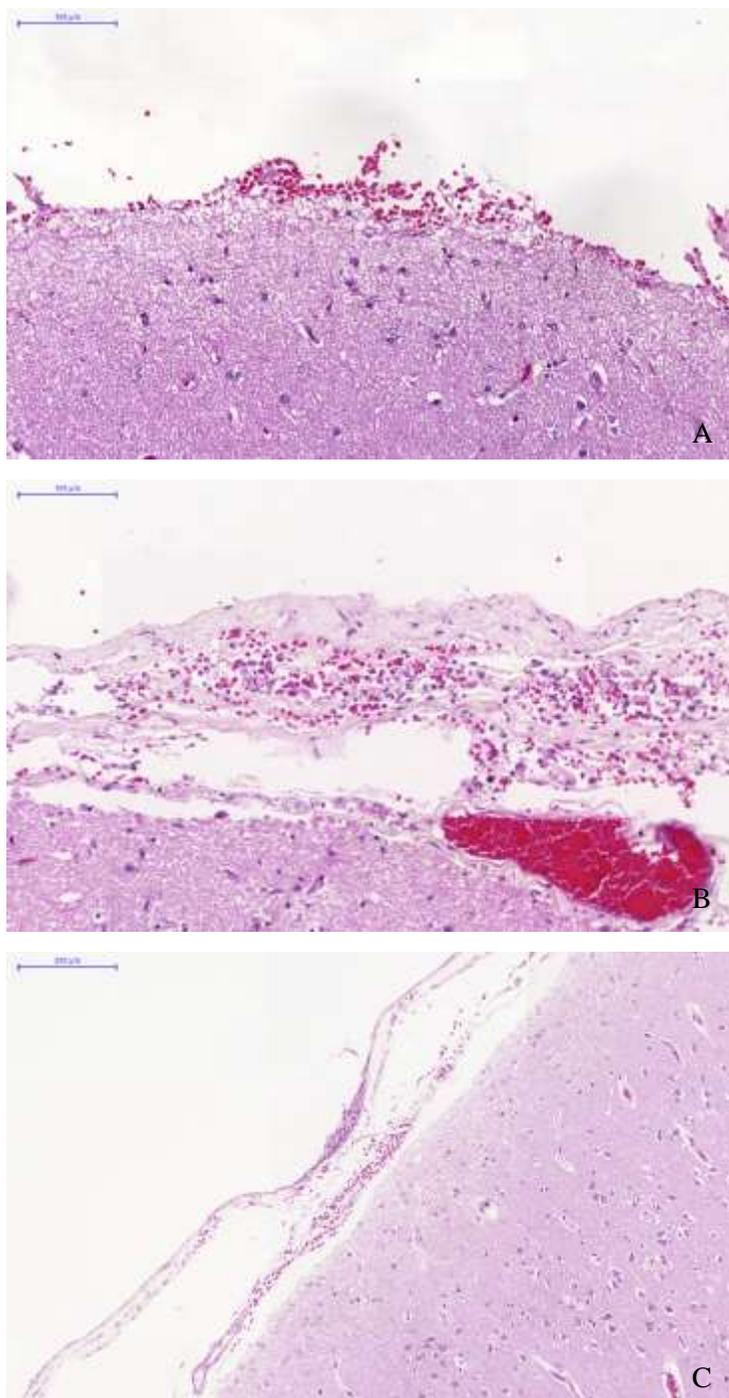


Figura 9 – Hemorragia meníngea, grau 1 em A (caso 11, aumento de 200x), grau 2 em B (caso 15, aumento de 200x) e grau 3 em C (caso 29, aumento de 100x).

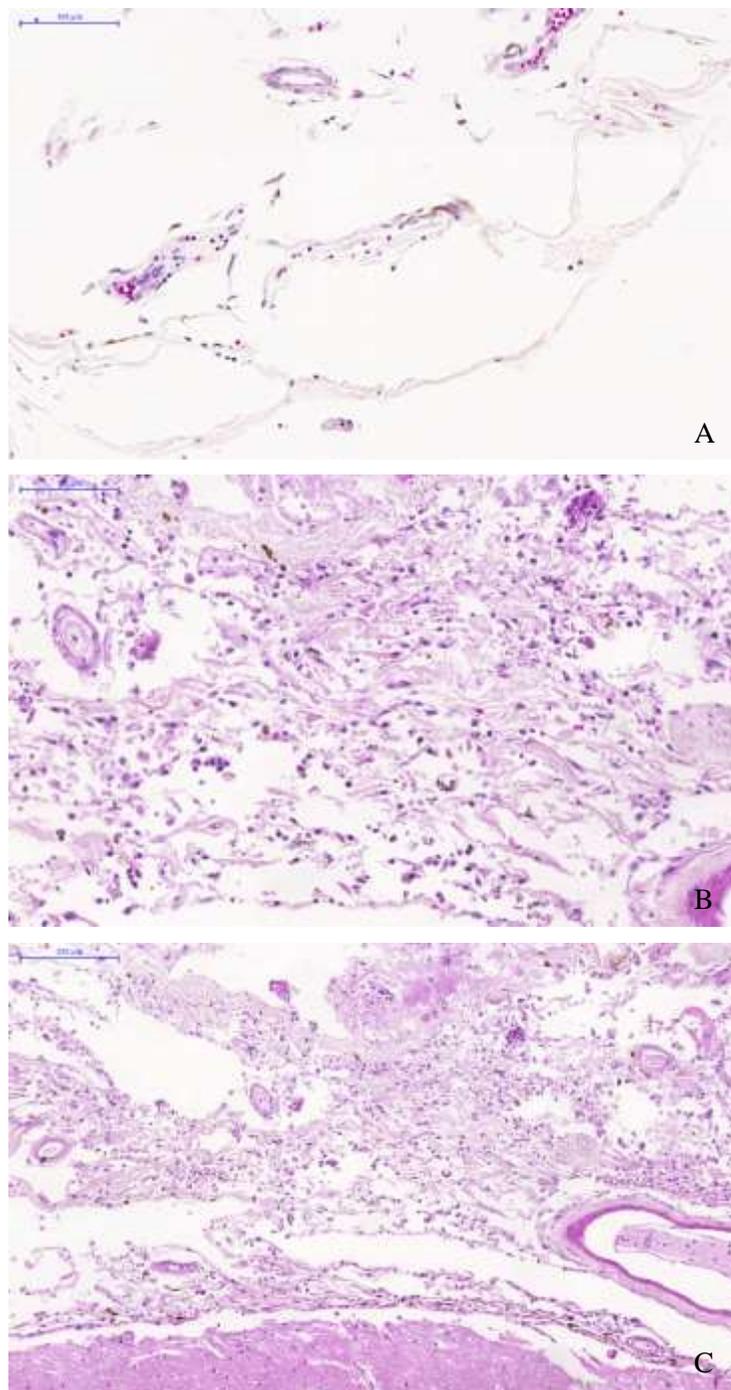


Figura 10 – Infiltrado inflamatório meníngeo, grau 1 em A (caso 21, aumento de 200x), grau 2 em B (caso 15, aumento de 200x) e grau 3 em C (caso 15, aumento de 100x).

3.7 Análise imunohistoquímica

Foram realizadas reações com anticorpos anti-CD4, anti-CD-8, anti-CD20, anti-CD68, anti-IL-1 β e anti-TNF- α , nas amostras de 9 casos (total de 15 amostras) e 14 controles (total de 26 amostras). A seleção das amostras foi baseada na avaliação morfológica, dando-se preferência àquelas que tivessem achados característicos de inflamação (intensidade, localização, tipo de célula). Sua avaliação foi realizada seguindo padrões de positividade bem estabelecidos⁷², e que se encontram ilustrados na figura 11.

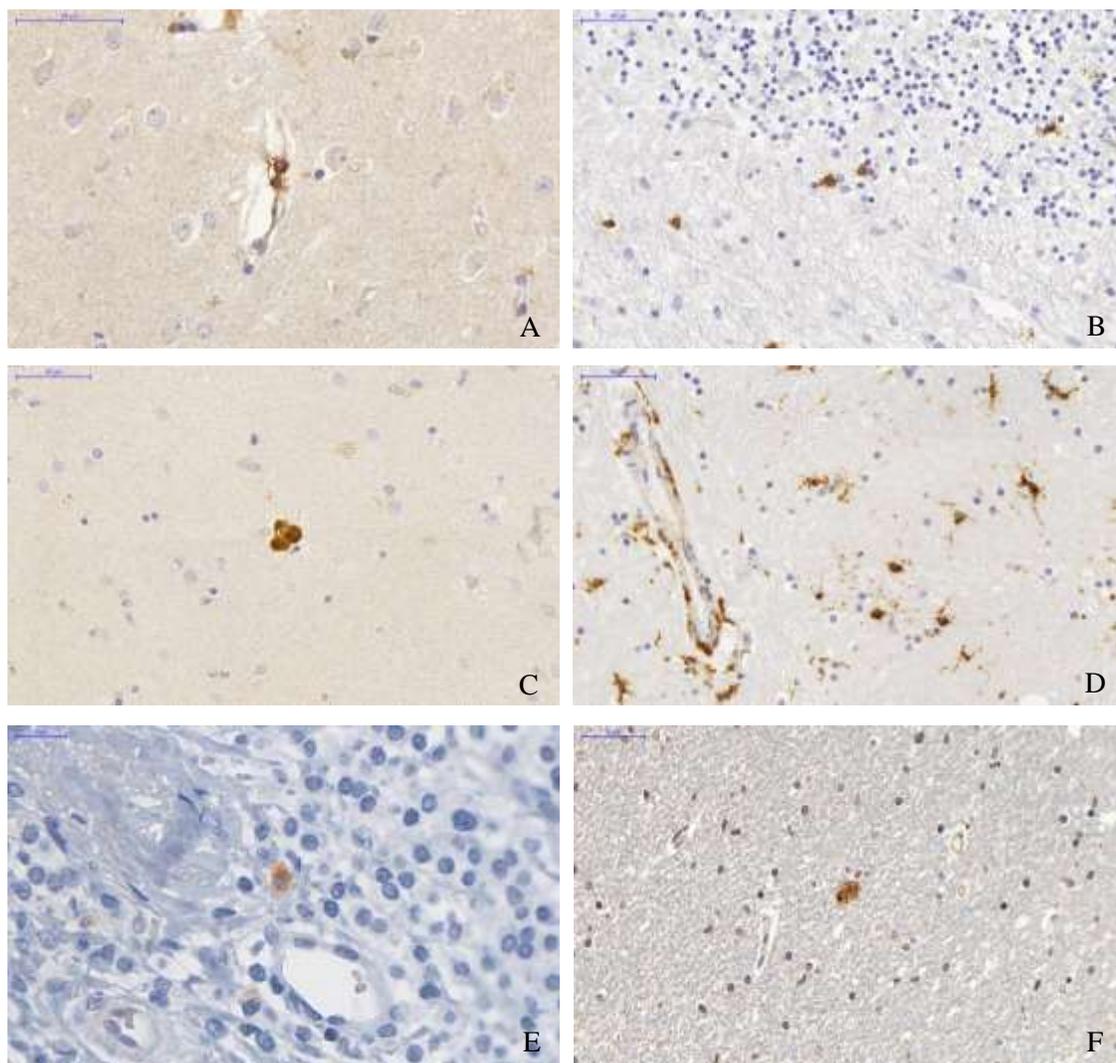


Figura 11 - Padrão de positividade imunohistoquímica de CD4, em A (aumento de 480x), CD8, em B (aumento de 400x), CD20, em C (aumento de 400x), CD68, em D (aumento de 400x), IL-1 β , em E (aumento de 800x) e TNF- α , em F (aumento de 400x).

A positividade em células CD4+, CD8+, CD20+ e CD68+ foi contabilizada manualmente, com a soma de células positivas em 10 campos consecutivos com aumento de 400x, em três diferentes compartimentos – perivascular, parenquimatoso e meníngeo.

A positividade de citocinas IL-1 β e TNF- α foi contabilizada manualmente, com a soma de células positivas em 10 campos consecutivos com aumento de 400x, independentemente de compartimentos.

3.8 Estatística

Para a realização de análise estatística, foram estabelecidos 4 grupos, ditos G1, G2, G3 e G4, conforme detalhado a seguir:

- 3.8.1. G1: casos sem choque séptico concomitante (n = 26).
- 3.8.2. G2: casos com choque séptico ou misto (séptico e cardiogênico) (n = 12).
- 3.8.3. G3: controles sem choque séptico concomitante (n = 11).
- 3.8.4. G4: controles com choque séptico ou misto (séptico e cardiogênico) (n = 10).

Conforme exposto previamente na seção 3.3., os controles foram separados conforme a presença ou ausência de choque séptico. Como parte dos casos tiveram concomitância documentada de infecção por VFA e por outros agentes, evoluindo com quadro séptico, esse dado foi incluído para fins de comparação estatística, do que resultaram os grupos acima descritos.

Para cada caso e cada controle foram obtidos 13 resultados de graduação, respeitando-se um valor de graduação para cada região amostrada, apenas o maior deles quando amostras bilaterais.

Para fins de comparação, foram emparelhados casos (G1 x G2), e controles (G3 x G4), separadamente, e depois em conjunto, (G1 + G2) x (G3 + G4).

As hipóteses a ser verificadas foram:

H0: os achados histológicos independem dos grupos (não há relação).

H1: os achados histológicos dependem dos grupos (há relação).

Para verificar a existência diferença (ou relação) entre os grupos de casos (G1 x G2), entre os grupos de controle (G3 x G4), e entre casos e controles (G1 + G2) x (G3 + G4), foram aplicados os testes estatísticos Qui-quadrado ($= \chi^2$), e Exato de Fisher ($= \chi_F^2$) (quando o número de uma amostra, ou **n**, é considerado pequeno). Tais testes foram adotados pela presença de uma variável qualitativa nominal (grupos) versus uma variável qualitativa ordinal (achados histológicos).

A análise estatística dos resultados das reações imunohistoquímicas, visto as mesmas terem sido realizadas somente em amostras de casos e controles considerados representativos do total, foi restrita à comparação de casos versus controles. Para análise dos números obtidos na avaliação das reações de CD4, CD8, CD20 e CD68 foram aplicados os testes paramétrico *t-student* (comparação de médias) e não paramétrico Mann-Whitney (comparação de medianas). Para os resultados as reações de IL-1 β e TNF- α , foi aplicado o teste exato de Fischer.

3.9 Pareceres obtidos

O estudo foi aprovado pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP, bem como pela Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (CAAE 60307116.1.0000.0068), parecer 2.267.440, os quais se encontram no anexo F.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos das avaliações macroscópica, histológica e imunohistoquímica foram tabulados, como os casos divididos em 2 grupos – casos com ausência de documentação em evolução clínica e de achados de autópsia de choque séptico, ou choque misto com componente infeccioso (excluindo-se, obviamente, a FA), designado G1 e composto por 26 casos (n = 26), e casos com presença de ao menos uma dessas condições, designado G2 e composto por 12 casos (n = 12). Os controles também foram agrupados seguindo esses critérios, em G3 (ausência de choque séptico ou misto, n = 11) e G4 (presença, de choque séptico ou misto, n = 10).

4.1 Casos

Os casos foram numerados de 1 a 38, de acordo com a ordem cronológica das autópsias.

Dos 38, 34 eram homens com idade entre 16 e 71 anos (média de 48.35 anos), e 4 eram mulheres com idade entre 31 e 74 anos (média de 52.0 anos). Quinze indivíduos não tinham antecedentes morbidos relevantes conhecidos, 14 faziam ou tinham feito previamente uso de alguma substância lícita (álcool, tabaco) ou ilícita, 11 tinham alguma afecção cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, coarctação de aorta, infarto do miocárdio prévio) ou metabólica (diabetes *mellitus*, dislipidemia), e 2 tinham uma hepatopatia conhecida (cirrose hepática, hepatite C). Nenhum tinha qualquer afecção neurológica conhecida. Sete casos haviam sido vacinados para FA, variando de 1 dia a 8 anos previamente ao início dos sintomas.

A evolução clínica até o óbito ocorreu em até 32 dias, contados a partir do início da sintomatologia referida ou verificada pelo sistema de saúde, sendo que a maior parte (28 casos) apresentou evolução de até 14 dias. O tempo médio de evolução hospitalar foi de 7.1 dias.

Todos os casos tiveram como causa primária de óbito a hepatite fulminante (citada por vezes como insuficiência hepática ou como hepatite aguda) relacionada à FA. Dois deles foram submetidos a transplante hepático (TH) – casos 20 e 25 (este último também a retransplante). O caso 16 não teve sucesso na realização do TH, com o cadáver anepático à autópsia.

Doze casos, agrupados no G2, tiveram como causa final de óbito choque séptico, ou choque misto com componente infeccioso, sendo que em 9 deles foram obtidas culturas positivas para ao menos um agente infeccioso. Os demais 26 casos (G1) tiveram como causa final hemorragias, ou choque misto sem componente infeccioso. Apesar de não haver história nem sinais inequívocos de choque séptico à autópsia em G1, 12 destes casos tiveram ao menos um agente infeccioso isolado em culturas (possíveis contaminações). O caso 34 teve evolução neurológica descrita em prontuário como “encefalopatia hepática”.

Alterações neurológicas – cefaleia, sonolência, confusão - antes da internação no complexo HC-FMUSP foram relatadas em 25 casos. Sonolência, confusão, letargia, agitação, rebaixamento do nível de consciência e/ou coma foram descritas em prontuário da internação de 31 casos. Em 3 deles (casos 3, 25 e 33) foi utilizado o termo descritivo “encefalopatia”, não especificado, e em outros 3 (casos 12, 34 e 38) foi utilizada a designação “encefalopatia hepática”. Episódios convulsivos estavam presentes em 10 deles. Em 7 casos não foram descritas alterações neurológicas detalhadas.

Foi possível a realização de ao menos um EEG em 21 casos. Em 13 deles o paciente estava em coma (espontâneo ou induzido por sedação). No caso 2, que não teve convulsões relatadas clinicamente, houve identificação de paroxismos epileptiformes. No caso de número 28 foram descritas, em relatório, alterações sugestivas de encefalopatias tóxico-metabólicas e infecciosas (paroxismos ocasionais de ondas agudas, de projeção generalizada, esboçando aspecto trifásico), apesar do mesmo não ter descrição detalhada de sinais e sintomas neurológicos durante a evolução. Entre os 6 casos com uso do termo descritivo encefalopatia/EH, em 4 não foi realizado EEG, no caso 25 houve artefatos prejudicando a análise, e no caso 34 foi detectada desorganização difusa da atividade elétrica, e períodos de agitação sem alterações eletrográficas. As alterações ao EEG dos casos com choque séptico/misto com componente infeccioso foram menos relevantes ou específicas do que naqueles do outro grupo, o qual apresentou 2 casos com padrão surto-supressão, e 1 caso com ondas trifásicas. Os 3 casos tiveram culturas negativas para agentes infecciosos.

À avaliação por exames de tomografia computadorizada in vivo, realizada em 9 casos, 3 (números 4, 6 e 30) apresentaram edema encefálico difuso, um deles (caso 4) após episódio de convulsão, outro (caso 30) apresentando, além do edema, sinais de herniação transforaminal. Nenhum deles teve achados compatíveis com choque séptico.

Trinta e dois casos tiveram pesquisa de material genético viral em cérebro com resultado positivo ao RT-PCR, e um caso (número 30) teve resultado negativo, no qual a infecção pelo VFA foi confirmada por RT-PCR e IgM positivos em amostra de sangue. Os cinco casos que não tiveram a coleta de material a fresco realizada, por questões técnicas diversas, tiveram a infecção pelo VFA confirmada por RT-PCR em amostra sanguínea.

4.1.1 Achados macroscópicos

Dezessete casos apresentaram edema significativo, caracterizado por aplainamento de giros, estreitamento de sulcos, e redução volumétrica do sistema ventricular. Entre esses, um caso (número 30) apresentou sinais de herniação transforaminal, quatro (números 11, 18, 21 e 29) apresentaram hemorragia subaracnóidea, e dois (números 15 e 18, este último ilustrado na figura 12) apresentaram hemorragia parenquimatosa de aspecto recente. Quatro casos tiveram apenas alterações vasculares crônicas – visualizadas como estado criboso – discerníveis. Os demais 17 casos não apresentaram alterações consideradas significativas. Os achados macroscópicos dos casos em sua totalidade estão apresentados no anexo G.



Figura 12 - Área de hemorragia em substância cinzenta profunda/ínsula (caso 18, material fixado).

Não houve relação evidente entre fenômenos hemorrágicos e edema macroscópicos, e causa final de óbito (hemorragia, choque séptico ou misto), sintomatologia neurológica ou alterações significativas em exames complementares, exceto as de exames de imagem em vida (4 casos, TC) que foram confirmadas à avaliação macroscópica.

As alterações identificadas foram confirmadas à avaliação microscópica. A região de herniação do caso 30 foi identificada como necrose de liquefação mesencefálica, compatível com a área de impactação do parênquima herniado. Por ser um achado isolado, não foi necessário estabelecer necrose como parâmetro a ser avaliado separadamente.

4.1.2 Achados microscópicos

Edema parenquimatoso e perivascular (parâmetros A e B) foi observado, ao menos focalmente, em todos os casos (conforme exemplificado na figura 13).

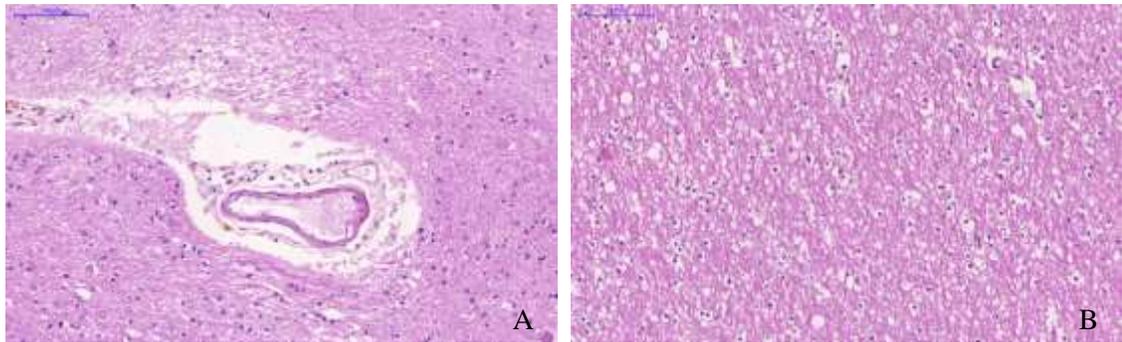


Figura 13 – Edema parenquimatoso e perivascular, em A (caso 22, aumento de 200x), edema parenquimatoso em B (caso 11, aumento de 200x).

Hemorragia perivascular (parâmetro C) esteve presente, ao menos focalmente, em todos os casos, sendo que 9 deles apresentaram, em ao menos uma amostra, a graduação mais intensa (grau 3), nenhum deles com acometimento de 3 ou mais amostras.

Hemorragia parenquimatosa (parâmetro D) foi detectada em ao menos uma amostra em 18 casos, sendo que em apenas 2 deles (casos 6 e 15) o acometimento foi de 3 ou mais amostras.

No caso 15 foram identificadas hemorragias extensas, tanto macroscopicamente como quanto à avaliação microscópica, por vezes associadas a fenômenos oclusivos vasculares (figura 14). Na maioria dos casos, entretanto, focos de hemorragia foram visualizados somente microscopicamente, devido à sua pequena extensão (figura 15).

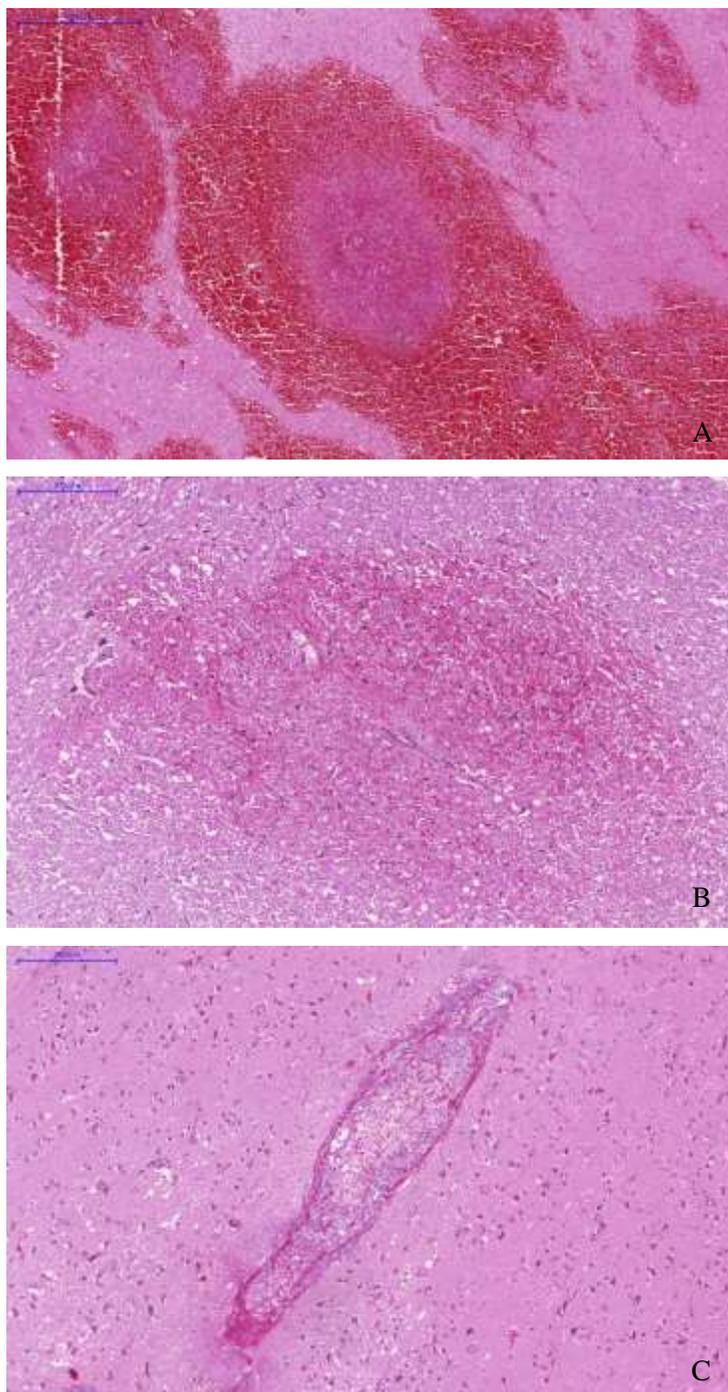


Figura 14 – Áreas de hemorragia parenquimatosa no caso 15, em A (aumento de 50x) e B (aumento 100x); focalmente, nota-se a presença de fenômenos oclusivos associados (C, aumento de 200x).

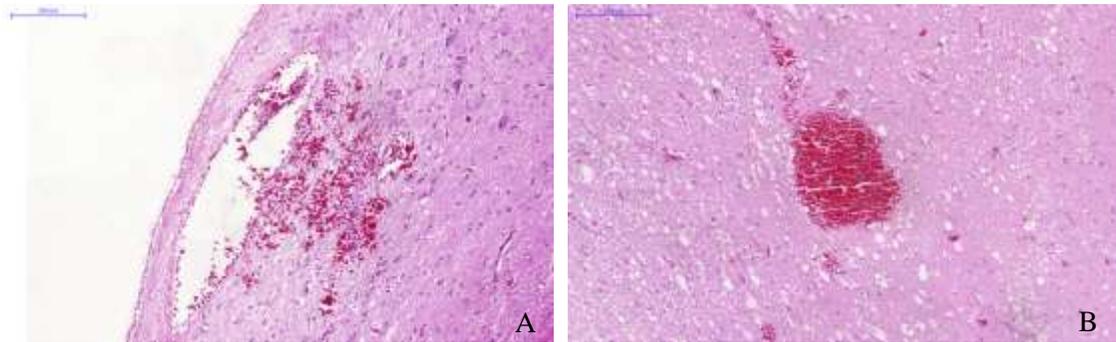


Figura 15 - Hemorragia parenquimatosa, em A (caso 4, aumento de 100x) e B (caso 13, aumento de 100x).

Deposição de hemossiderina perivascular (parâmetro E) esteve presente em todos os casos, predominantemente na graduação 1. A presença de graduação 2 foi detectada somente nos 3, 22 e 28 (figura 16).

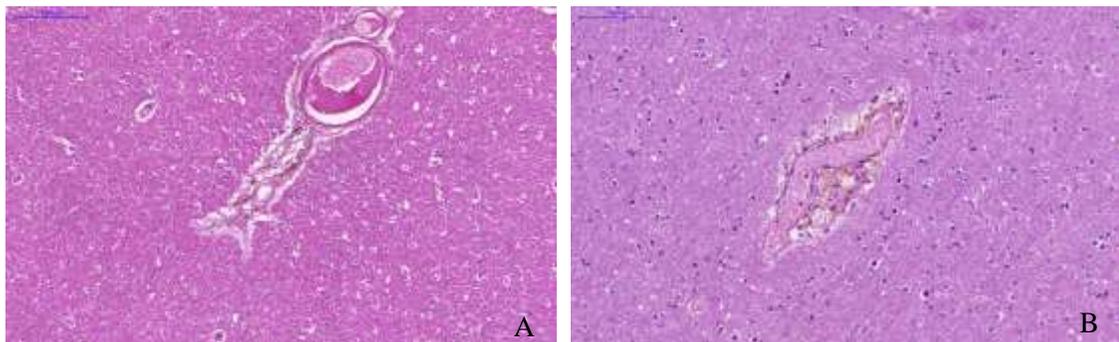


Figura 16 – Deposição de hemossiderina perivascular, grau 1 em A (caso 6, aumento de 100x) e grau 2 em B (caso 28, aumento de 200x).

A presença de infiltrado inflamatório parenquimatoso (parâmetro F) foi detectado de forma focal em 5 casos. O caso 15 teve acometimento de 5 amostras (figura 17, A), os demais de apenas 1 amostra, caracterizando sua natureza muito limitada, sem aspecto inequívoco de encefalite.

Formação inequívoca de nódulo microglial (parâmetro G) foi detectada em 5 casos, em nenhum deles em mais de 1 amostra (figura 17, B). O caso 15 foi o único que apresentou, concomitantemente, infiltrado inflamatório parenquimatoso e formação de nódulo microglial.

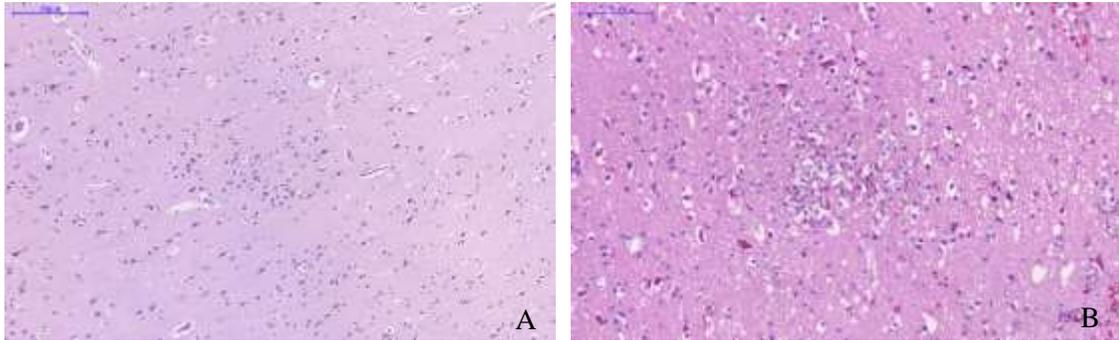


Figura 17 – Infiltrado inflamatório parenquimatoso, em A (caso 5, aumento de 100x), e nódulo microglial, em B (caso 15, aumento de 200x).

Infiltrado inflamatório perivascular (parâmetro H) esteve presente, ao menos focalmente, em todos os casos, e 13 deles apresentaram, em ao menos uma amostra, o acometimento de toda a circunferência de ao menos um vaso (graus 2 e 3), dois deles (casos 15 e 30) apresentando-se com acometimento de 3 ou mais amostras.

Infiltrado inflamatório meníngeo (parâmetro J) foi detectado, ao menos focalmente, em todos os casos, sendo de graus 2 ou 3 em ao menos uma amostra de 3 casos (números 15, 29 e 33), um deles (caso 15) com acometimento de 3 amostras.

Hemorragia meníngeo (parâmetro I) esteve presente, ao menos focalmente, em todos os casos, sendo a graduação mais elevada (grau 3) detectada em ao menos uma amostra de 3 casos (números 15, 18 e 29), nenhum deles com acometimento de 3 ou mais amostras.

Ventriculite/periventriculite (parâmetro K) foi identificada em apenas 2 casos (27 e 31), e em ambos em apenas 1 amostra. Além da presença muito infrequente, o infiltrado mostrou-se bastante discreto, portanto consideramos o mesmo não significativo para fins de análise.

Alterações eosinofílicas neuronais (“neurônio vermelho”), e alterações vasculares de aspecto crônico (parâmetros L e M, respectivamente), do espectro das doenças de pequenos vasos encefálicos (figura 18), foram observadas em todos os casos e em praticamente todas as amostras.

Os achados microscópicos dos casos em sua totalidade estão apresentados no anexo H.

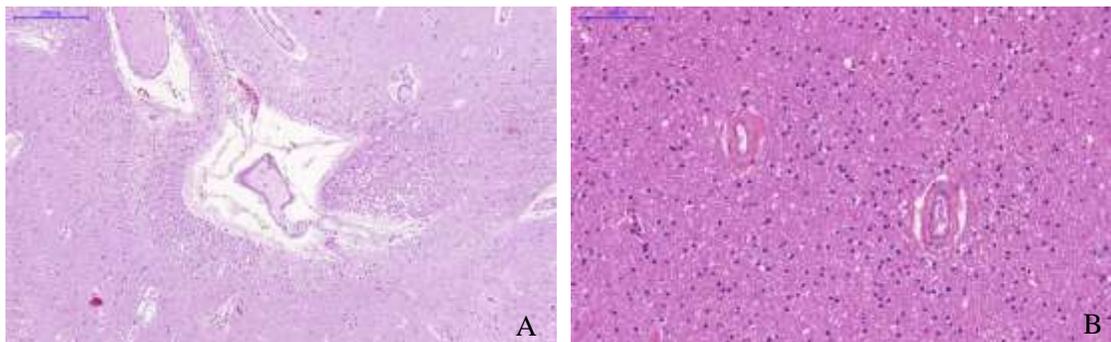


Figura 18 – Alterações vasculares crônicas em A (caso 29, aumento de 100x) e B (caso 15, aumento de 200x).

4.1.3 Achados imunohistoquímicos

Os achados imunohistoquímicos dos casos, avaliados quantitativamente, encontram-se descritos nos anexos I (CD4, CD8, CD20 e CD68) e R (IL-1 β e TNF- α), e são exemplificados na figura 19. Foram submetidas às reações 15 amostras de 9 diferentes casos.

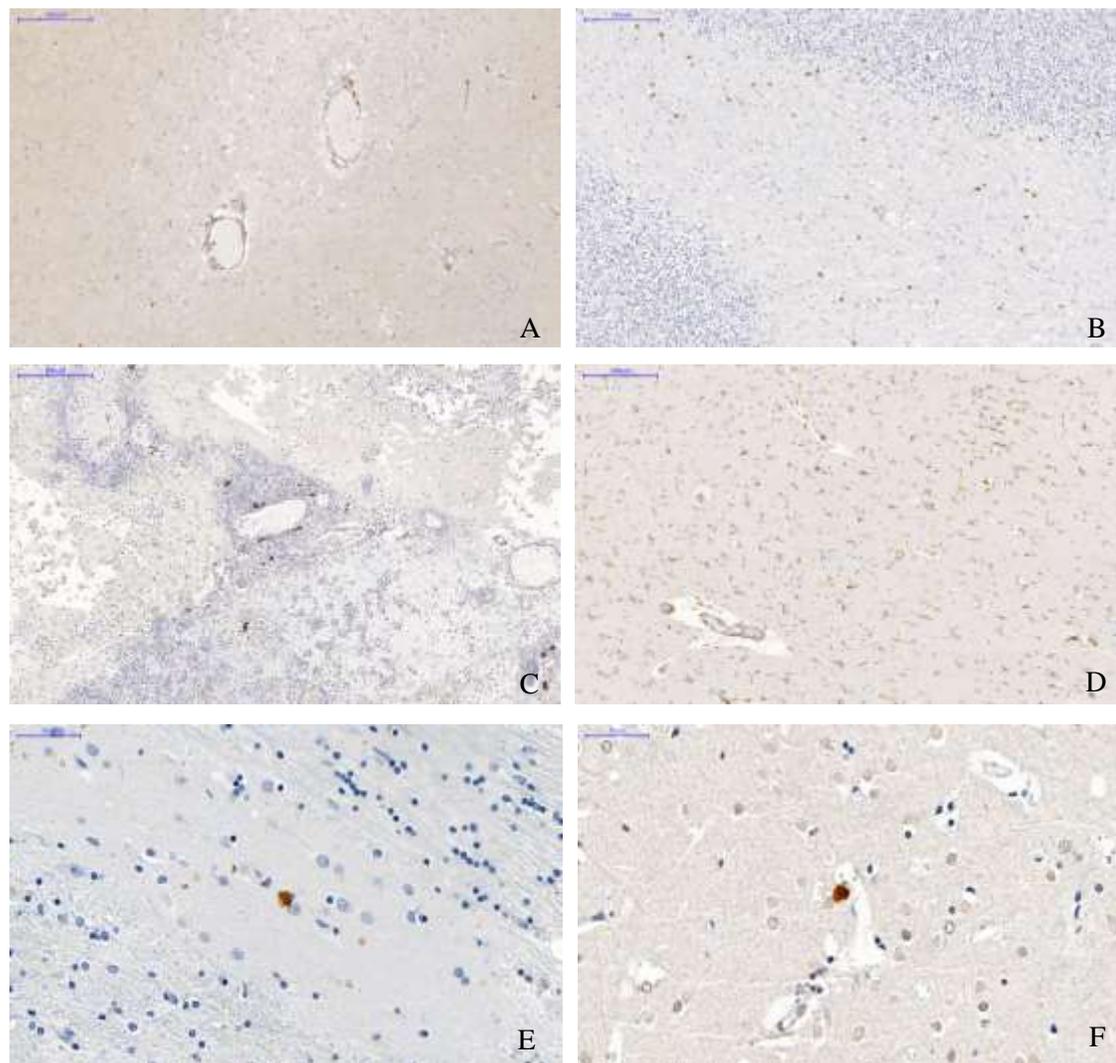


Figura 19 - Reação imunohistoquímica de CD4, em A (aumento de 100x), CD8, em B (aumento de 100x), CD20, em C (aumento de 100x), e CD68, em D (aumento de 100x), todas em caso 15. IL-1 β , em E (aumento de 400x), caso 6, e TNF- α , em F (aumento de 400x), caso 13.

4.2 Controles

Os controles foram numerados de 1 a 21, sendo de 1 a 11 aqueles sem choque séptico (G3), e de 12 a 21 aqueles com choque séptico (G4).

Dos 21, os homens perfizeram 15, com idade entre 40 e 68 anos (média de 54.7 anos) e 6 mulheres, com idade entre 29 e 69 anos (média de 52.7 anos). 10 dos controles tiveram como causa final de óbito um quadro séptico, associado a pneumonia, peritonite ou colangite, enquanto 9 tiveram como causa final de óbito infarto do miocárdio, e 2 como hemorragia e choque hipovolêmico (1 com neoplasia de laringe com fístula laringo-mediastinal, e 1 com úlcera duodenal), estes últimos 11 agrupados em controles sem sinais de sepse/choque séptico.

4.2.1 Achados macroscópicos

Entre os controles do G3, 4 apresentaram estado lacunar, 1 apresentou edema, e os demais 6 não apresentaram alterações significativas. No G4, 2 apresentaram edema significativo, e 1 estado lacunar, os demais 7 não apresentaram alterações relevantes. Não foram detectadas, entre os controles, condições hemorrágicas relevantes. Os achados macroscópicos dos controles em sua totalidade estão descritos no anexo J.

4.2.2 Achados microscópicos

Edema parenquimatoso e perivascular (parâmetros A e B) foi observado, ao menos focalmente, em todos os controles.

Hemorragia perivascular (parâmetro C) foi observada, ao menos focalmente, em todos os controles, sendo que a graduação mais elevada (grau 3) foi identificada em ao menos uma amostra de 12 controles, 5 de G3 (4 deles com acometimento de 3 ou mais amostras) e 7 de G4 (4 deles com acometimento de 3 ou mais amostras).

Hemorragia parenquimatosa (parâmetro D) foi detectada em menos uma amostra em 14 controles, 9 pertencentes ao G3 (2 deles apresentando acometimento de 3 ou mais amostras), e 5 ao G4 (2 deles apresentando acometimento de 3 ou mais amostras).

Deposição de hemossiderina perivascular (parâmetro E) foi detectada em todos controles, em nenhum deles em graduação maior que 1.

Infiltrado inflamatório parenquimatoso (parâmetro F) foi observado focalmente nos controles 4, 6 (G3), 17 e 20 (G4). Formação inequívoca de nódulo microglial (item G) foi detectada apenas no controle 8 (G3).

Infiltrado inflamatório perivascular (parâmetro H) foi detectado, ao menos focalmente, em todos os controles, sendo que os graus 2 e 3 foram observados em ao menos uma amostra de 2 controles de G3 e 2 de G4, nenhum deles com acometimento de 3 ou mais amostras.

Hemorragia meníngea (parâmetro I) foi observada, ao menos focalmente, em todos os controles, sendo que a graduação mais elevada (grau 3) foi identificada em ao menos uma amostra de 5 controles do G3 (2 deles com acometimento de 3 ou mais amostras) e 3 do G4.

Infiltrado inflamatório meníngeo (parâmetro J) foi observado, ao menos focalmente, em todos os controles, sendo que os graus 2 e 3 foram detectados em ao menos uma amostra de 3 controles de G3, um deles (controle 7) em 3 amostras, e 1 controle de G4. Ventriculite/periventriculite (parâmetro K) não foi observada em nenhum dos controles.

Alterações eosinofílicas neuronais (“neurônio vermelho”) e alterações vasculares de aspecto crônico (parâmetros L e M, respectivamente) foram observadas em todos os controles e em todas as amostras.

Os achados microscópicos dos controles em sua totalidade estão apresentados nos anexos K e L.

4.2.3 Achados imunohistoquímicos

Os achados imunohistoquímicos dos controles, analisados quantitativamente, encontram-se descritos nos anexos M (CD4, CD8, CD20 e CD68) e R (IL-1 β e TNF- α), e são exemplificados na figura 20 (CD4, CD8, CD20 e CD68). Foram submetidas às reações um total de 26 amostras, de 14 diferentes controles, 7 deles do grupo 3 e 7 do grupo 4.

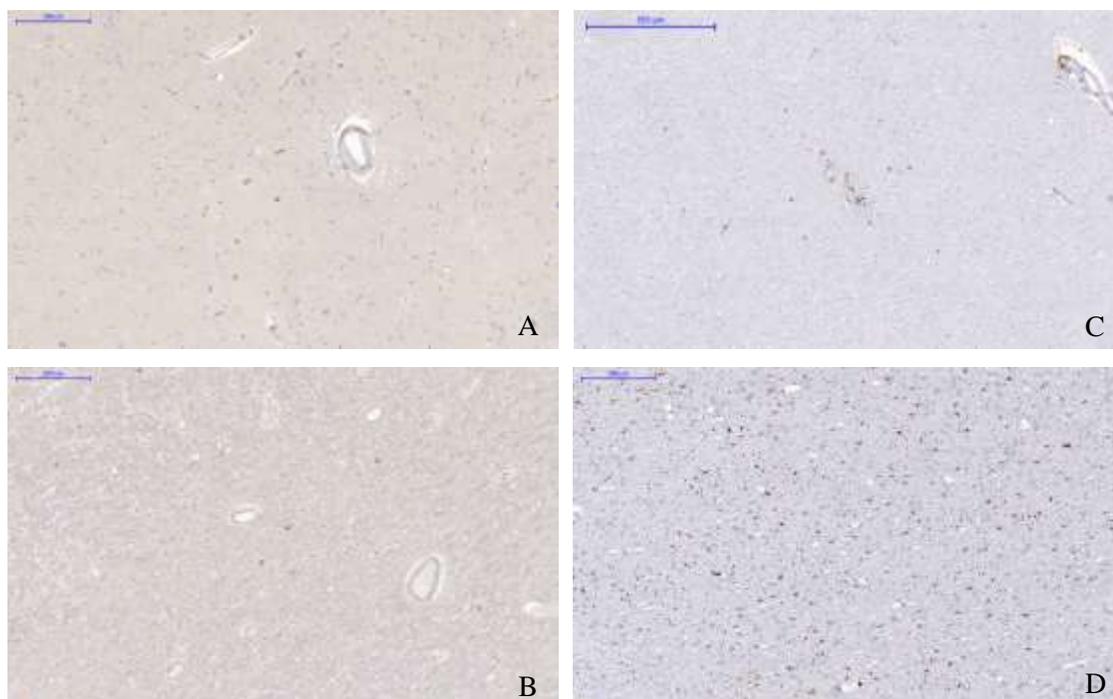


Figura 20 - Reação imunohistoquímica de CD4, em A (controle 21, aumento de 100x), CD8, em B (controle 3, aumento de 100x), CD20, em C (controle 7, aumento de 100x), e CD68, em D (controle 2, aumento de 100x).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.3.1. Casos

Para comparação entre os grupos de casos, ou seja, G1 x G2, foram realizados os testes estatísticos Qui-quadrado ($= \chi^2$), e Exato de Fisher ($= \chi_F^2$). Os níveis descritivos (p) foram comparados com o nível de significância (α) adotado de 5% ($\alpha = 5\%$) e quando $p < \alpha$, há uma indicação de relação (dependência) entre os achados histológicos e os grupos.

A análise da tabela 1 e dos gráficos 1 e 2 permite afirmar que os parâmetros histológicos C (hemorragia perivascular) e G (nódulos microgliais) apresentaram $p < \alpha$, então há indicação de relação (ou dependência) de tais parâmetros com os grupos G1 e G2. Portanto, obteve-se a hipótese H1 (os achados histológicos dependem dos grupos).

	Grupos	N	χ^2	<i>p</i>
Edema perivascular	1	338	-	(a)
	2	156		
Edema parenquimatoso	1	338	0,927	1,000
	2	156		
Hemorragia perivascular	1	338	12,544	0,006 (*)
	2	156		
Hemorragia parenquimatosa	1	338	0,555	0,439
	2	156		
Hemossiderina perivascular	1	338	1,545	0,462
	2	156		
Infiltrado inflam. parenquimatoso	1	338	0,009	1,000
	2	156		
Nódulos microgliais	1	338	5,223	0,031 (*)
	2	156		
Infiltrado inflam. perivascular	1	338	6,122	0,106
	2	156		
Hemorragia meníngea	1	260	0,469	0,926
	2	120		
Infiltrado inflam. meníngeo	1	260	7,552	0,056
	2	120		
Infiltrado inflam. periventricular	1	182	0,930	1,000
	2	84		
Alt. eosinofílicas neuronais	1	312	-	(a)
	2	144		
Alt. vasculares crônicas	1	338	0,172	0,313
	2	156		

Tabela 1 – Distribuição dos parâmetros histológicos, casos (G1 e G2). Legenda: (a) = Parâmetros com apenas uma categoria, impossível de aplicar o teste estatístico; (*) = estatisticamente significativa ($p < 5\%$); inflam. = inflamatório; alt. = alterações

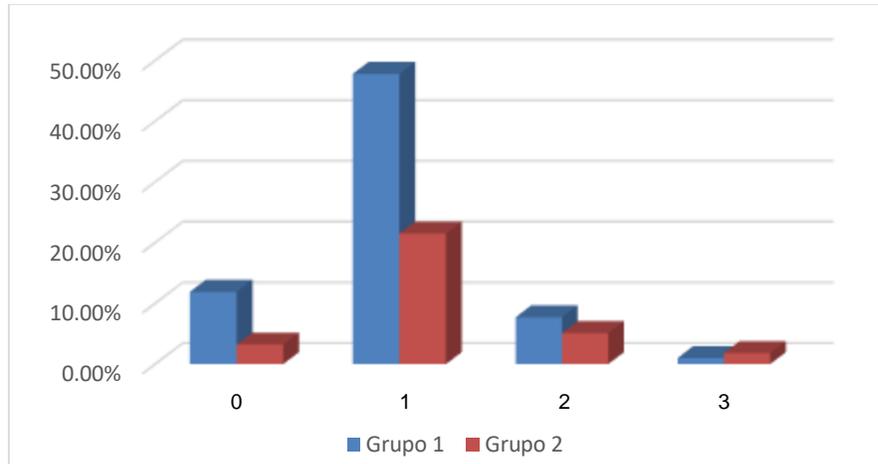


Gráfico 1 – Hemorragia perivascular, G1 e G2.

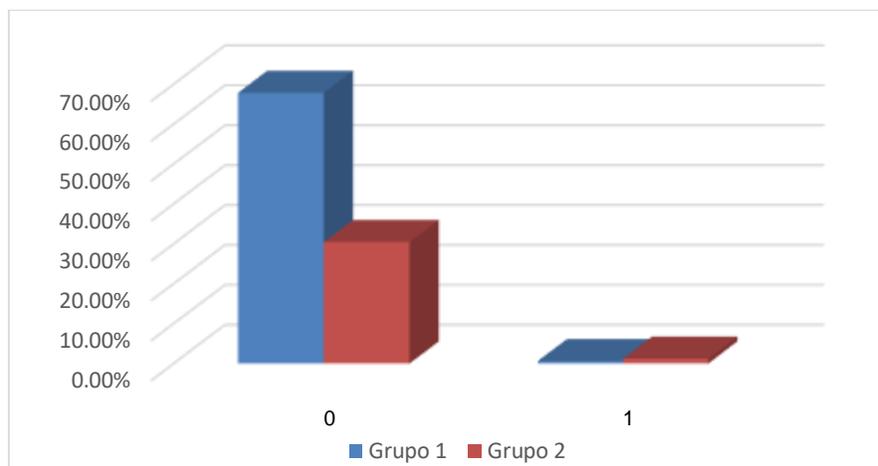


Gráfico 2 – Nódulos microgliais, G1 e G2.

Em relação à hemorragia perivascular (parâmetro C) notou-se maior porcentagem de amostras com graduação 2 e 3 em G2, em relação a G1, a qual foi estatisticamente significativa ($p = 0,006$). Em relação aos nódulos microgliais (parâmetro G) notou-se maior porcentagem de amostras com graduação 1 em G2 quando comparado com G1, a qual foi estatisticamente significativa ($p = 0,031$).

No anexo N encontra-se, detalhadamente descrita, a saída dos resultados (*variable output*) contendo as tabelas cruzadas dos parâmetros histológicos versus os grupos, individualmente, apresentado as frequências simples e percentuais, assim como suas respectivas estatísticas e os níveis descritivos.

4.3.2 Controles

Para comparação entre os grupos de controles, ou seja, G3 x G4, foram realizados os testes estatísticos Qui-quadrado ($= \chi^2$), e Exato de Fisher ($= \chi_F^2$). Os níveis descritivos (p) foram comparados com o nível de significância (α) adotado de 5% ($\alpha = 5\%$) e quando $p < \alpha$, há uma indicação de relação (dependência) entre os achados histológicos e os grupos.

A análise da tabela 2A permite afirmar que, em todos os parâmetros, o p foi maior que o nível de significância adotado (5%), podendo-se então afirmar que não existem indícios suficientes de diferença estatisticamente significativa entre eles, ou seja, há indicação de que os parâmetros histológicos independem dos grupos. Portanto, obteve-se a hipótese H0. Pela obtenção de tal hipótese, para confirmação da mesma foi realizado o agrupamento das categorias em alguns parâmetros histológicos, ficando somente 0 (ausente) e 1 (presente), conforme detalhado na tabela 2B.

No anexo O é apresentada, detalhadamente descrita, a saída dos resultados (*variable output*) contendo as tabelas cruzadas dos parâmetros histológicos versus os grupos, individualmente, apresentado as frequências simples e percentuais por linha, assim como suas respectivas estatísticas e os níveis descritivos.

	Grupos	N	χ^2	<i>p</i>
Edema perivascular	3	143	-	(a)
	4	130		
Edema parenquimatoso	3	143	-	(a)
	4	130		
Hemorragia perivascular	3	143	7,158	0,067
	4	130		
Hemorragia parenquimatosa	3	143	0,733	0,403
	4	130		
Hemossiderina perivascular	3	143	0,032	0,867
	4	130		
Infiltrado inflam. parenquimatoso	3	143	0,892	0,429
	4	130		
Nódulos microgliais	3	143	0,912	1,000
	4	130		
Infiltrado inflam. perivascular	3	143	2,758	0,252
	4	130		
Hemorragia meníngea	3	110	3,356	0,340
	4	100		
Infiltrado inflam. meníngeo	3	110	5,107	0,078
	4	100		
Infiltrado inflam. periventricular	3	77	-	(a)
	4	70		
Alt. eosinofílicas neuronais	3	132	-	(a)
	4	120		
Alt. vasculares crônicas	3	143	0,912	1,000
	4	130		

Tabela 2A – Distribuição dos parâmetros histológicos, controles (G3 e G4); Legenda: (a) = Parâmetros com apenas uma categoria, impossível de aplicar o teste estatístico; (*) = estatisticamente significativa ($p < 5\%$); inflam. = inflamatório; alt. = alterações.

	Grupos	N	χ^2	<i>p</i>
Edema perivascular	3	143	-	(a)
	4	130		
Edema parenquimatoso	3	143	-	(a)
	4	130		
Hemorragia perivascular	3	143	3,636	0,065
	4	130		
Hemorragia parenquimatosa	3	143	0,733	0,403
	4	130		
Hemossiderina perivascular	3	143	0,032	0,867
	4	130		
Infiltrado inflam. parenquimatoso	3	143	0,892	0,429
	4	130		
Nódulos microgliais	3	143	0,912	1,000
	4	130		
Infiltrado inflam. perivascular	3	143	2,716	0,117
	4	130		
Hemorragia meníngea	3	110	0,073	0,841
	4	100		
Infiltrado inflam. meníngeo	3	110	2,370	0,133
	4	100		
Infiltrado inflam. periventricular	3	77	-	(a)
	4	70		
Alt. eosinofílicas neuronais	3	132	-	(a)
	4	120		
Alt. vasculares crônicas	3	143	0,912	1,000
	4	130		

Tabela 2B – Distribuição dos parâmetros histológicos, controles, com as categorias agrupadas; Legenda: (a) = Parâmetros com apenas uma categoria, impossível de aplicar o teste estatístico; (*) = estatisticamente significante ($p < 5\%$); inflam. = inflamatório; alt. = alterações.

4.3.3 Casos versus controles

4.3.3.1 Achados morfológicos

Para comparação entre as amostras de grupos de casos e controles, ou seja, (amostras de G1 + G2) versus (amostras de G3 + G4), foram realizados os testes estatísticos Qui-quadrado ($= \chi^2$), e Exato de Fisher ($= \chi_F^2$). Os níveis descritivos (p) foram comparados com o nível de significância (α) adotado de 5% ($\alpha = 5\%$) e quando $p < \alpha$, há uma indicação de relação (dependência) entre os achados histológicos e os grupos.

A análise da tabela 3 e dos gráficos 3 a 6 permite afirmar que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 5\%$) nos parâmetros histológicos C (hemorragia perivascular), D (hemorragia parenquimatosa), H (infiltrado inflamatório perivascular) e I (hemorragia meníngea), nos quais se obteve $p < 0,0001$, ou seja, a hipótese H1.

Em relação à hemorragia perivascular, amostras de graus 0 ou 1 foram mais prevalentes nos casos do que nos controles, o inverso ocorrendo quanto aos graus 2 e 3. Em relação à hemorragia parenquimatosa, os casos tiveram maior porcentagem de amostras com ausência (grau 0) do parâmetro do que os controles, o contrário sendo observado quanto à presença, em grau 1, do parâmetro.

Em relação ao infiltrado inflamatório perivascular, os casos tiveram maior porcentagem de amostras com ausência (grau 0) do parâmetro do que os controles, o contrário sendo observado quanto à presença, em grau 1, do parâmetro. Em relação à hemorragia meníngea, foi obtida maior porcentagem de amostras de grau 1 nos casos em relação aos controles, o inverso ocorrendo quanto aos graus 2 e 3.

No anexo P encontra-se, detalhadamente descrita, a saída dos resultados (*variable output*) contendo as tabelas cruzadas dos parâmetros histológicos versus os grupos, individualmente, apresentado as frequências simples e percentuais por linha, assim como suas respectivas estatísticas e os níveis descritivos.

	Grupos	N	χ^2	<i>p</i>
Edema perivascular	1+2	494	-	(a)
	3+4	273		
Edema parenquimatoso	1+2	494	1,108	0,541
	3+4	273		
Hemorragia perivascular	1+2	494	45,261	<0,0001*
	3+4	273		
Hemorragia parenquimatosa	1+2	494	14,893	<0,0001*
	3+4	273		
Hemossiderina perivascular	1+2	494	5,224	0,073
	3+4	273		
Infiltrado inflam. parenquimatoso	1+2	494	1,104	0,364
	3+4	273		
Nódulos microgliais	1+2	494	2,895	0,107
	3+4	273		
Infiltrado inflam. perivascular	1+2	494	30,481	<0,0001*
	3+4	273		
Hemorragia meníngea	1+2	380	23,036	<0,0001*
	3+4	210		
Infiltrado inflam. meníngeo	1+2	380	2,480	0,479
	3+4	210		
Infiltrado inflam. periventricular	1+2	266	1,111	0,540
	3+4	147		
Alt. eosinofílicas neuronais	1+2	456	-	(a)
	3+4	252		
Alt. vasculares crônicas	1+2	494	0,534	0,660
	3+4	273		

Tabela 3 – Distribuição dos parâmetros histológicos, casos x controles (G1 + G2 x G3 + G4); Legenda: (a) = Parâmetros com apenas uma categoria, impossível de aplicar o teste estatístico; * = estatisticamente significante ($p < 5\%$); inflam. = inflamatório; alt. = alterações.

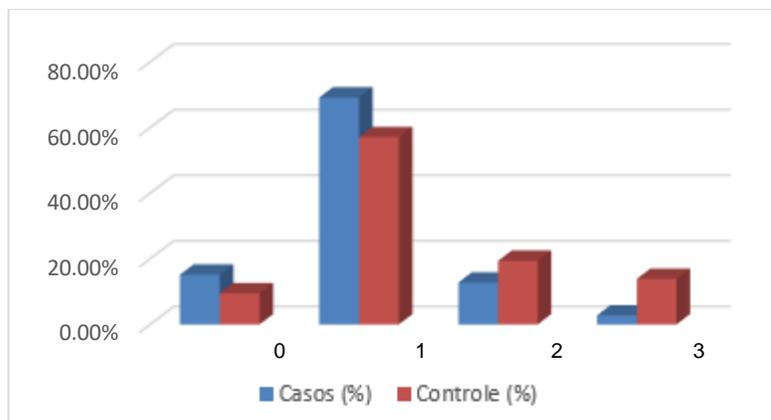


Gráfico 3 – Hemorragia perivascular (parâmetro C), casos x controles.

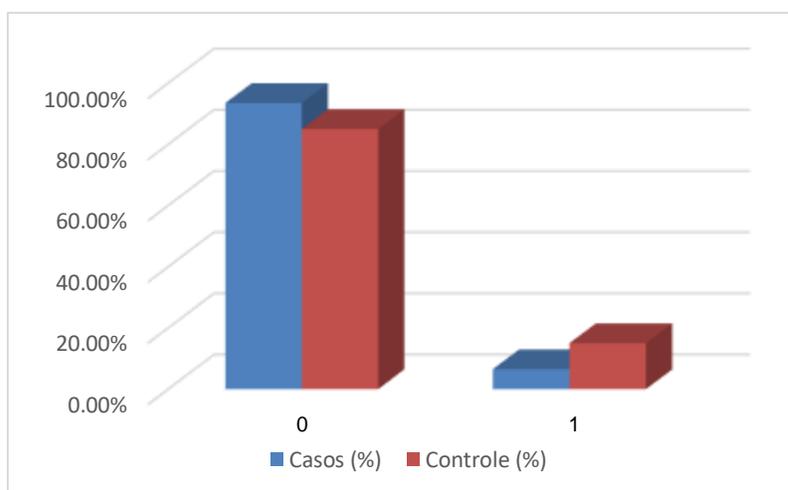


Gráfico 4 – Hemorragia parenquimatosa (parâmetro D), casos x controles.

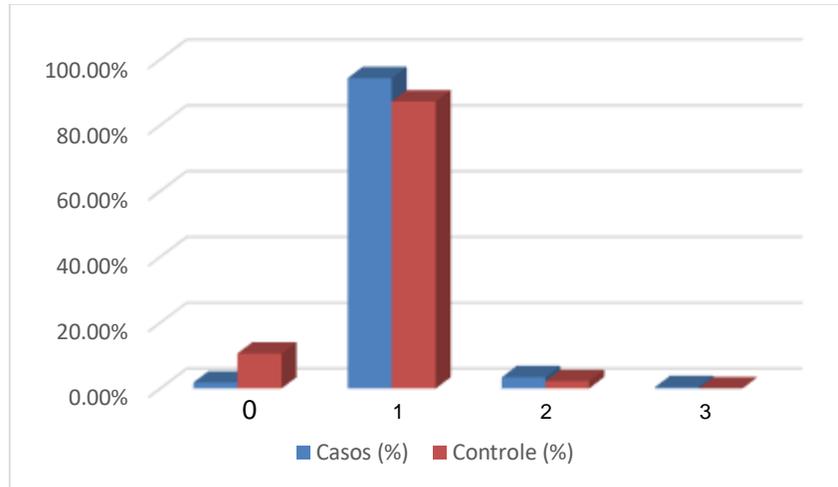


Gráfico 5 – Infiltrado inflamatório perivascular (parâmetro H), casos x controles.

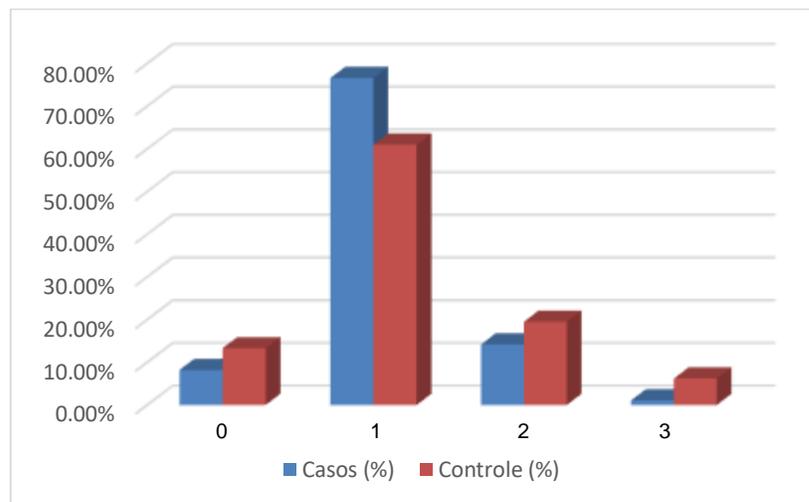


Gráfico 6 – Hemorragia meníngea (parâmetro I), casos x controles.

4.3.3.2 Achados imunohistoquímicos

Na comparação entre as amostras de casos e as amostras de controles pelo teste paramétrico obteve-se, em relação à positividade do CD68 em parênquima, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,049$), a média sendo maior no grupo caso ($me = 92,93$) em relação ao grupo controle ($me = 79,15$). Também houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,014$) em relação à positividade perivascular do CD8, a média sendo menor no grupo caso ($me = 27,73$) em relação ao grupo controle ($me = 39,81$), e em relação à positividade de CD20 perivascular ($p = 0,032$), a média

sendo maior no grupo caso (me = 2,87) do que no grupo controle (me = 1,77). Tais resultados são detalhados na tabela 4.

Os demais parâmetros avaliados não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre as amostras de casos e amostras de controles.

	<i>t</i>	<i>p</i>	Diferença das médias	Erro padrão	IC (95%) da diferença das médias	
					Superior	Inferior
CD68 Perivascular	1,618	0,114	7,705	4,763	-1,929	17,339
CD68 Parênquima	2,095	0,049*	13,779	6,578	0,079	27,480
CD68 Meninges	0,817	0,419	8,510	10,411	-12,547	29,568
CD4 Perivascular	- 1,872	0,069	-6,256	3,342	-13,016	0,503
CD4 Parênquima	1,198	0,249	0,908	0,758	-0,706	2,521
CD4 Meninges	- 0,173	0,863	-0,921	5,313	-11,667	9,825
CD8 Perivascular	- 2,587	0,014*	-12,074	4,667	-21,556	-2,593
CD8 Parênquima	1,565	0,139	4,554	2,909	-1,668	10,775
CD 8 Meninges	0,110	0,913	0,500	4,557	-8,717	9,717
CD20 Perivascular	2,224	0,032*	1,097	0,494	0,099	2,096
CD20 Parênquima	0,395	0,695	0,028	0,071	-0,116	0,173
CD20 Meninges	1,971	0,065	1,054	0,535	-0,072	2,180

Tabela 4 – Análise imunohistoquímica, teste paramétrico (*t-Student*); Legenda: IC = intervalo de confiança; * = estatisticamente significante ($p < 5\%$).

Na comparação entre as amostras de casos e as amostras de controles pelo teste não paramétrico obteve-se, em relação à positividade do CD68 em parênquima, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,023$), a mediana sendo maior no grupo caso ($md = 99$) em relação ao grupo controle ($md = 81,5$). Também houve diferença estatisticamente significativa em relação à positividade perivascular do CD20 ($p = 0,043$), pois, apesar das medianas terem resultado em igual valor (2), a distribuição dos valores foi diferente, sendo 50% dos valores acima da mediana para o grupo caso e 50% dos valores estão abaixo da mediana para o controle.

Os demais parâmetros avaliados não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre as amostras de casos e amostras de controles. No anexo Q encontram-se, detalhadamente descritos, os resultados obtidos com ambos os testes, paramétrico e não paramétrico.

Para comparação de achados imunohistoquímicos nas reações de IL-1 β e TNF- α , foi aplicado o teste exato de Fischer, sendo que este foi considerado viável somente quando realizados dois agrupamentos: o de casos totalmente negativos (grupo 1), e o de casos com células positivas (grupo 2).

Não foi obtida nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos caso e controle, todos os níveis descritivos (p) maiores do que o nível de significância de 5%, conforme descrito nas tabelas 5 e 6.

		IL-1 β		Total	
		0,00	1,00		
Grupo	1	n	18	8	26
		%	43,9%	19,5%	63,4%
	2	n	9	6	15
		%	22,0%	14,6%	36,6%
Total	n	27	14	41	
	%	65,9%	34,1%	100,0%	

Tabela 5 – Positividade imunohistoquímica para IL-1 β , casos (grupo 1) x controles (grupo 2).

		TNF- α		Total	
		0,00	1,00		
Grupo	1	n	14	12	26
		%	34,1%	29,3%	63,4%
	2	n	8	7	15
		%	19,5%	17,1%	36,6%
Total		n	22	19	41
		%	53,7%	46,3%	100,0%

Tabela 6 – Positividade imunohistoquímica para TNF- α , casos (grupo 1) x controles (grupo 2).

No anexo R encontram-se, detalhadamente descritos, os resultados obtidos, para IL-1 β e TNF- α , tanto em termos quantitativos quanto pela análise com o teste exato de Fischer.

DISCUSSÃO

5 Discussão

Na epidemia de febre amarela, da qual trata este estudo, notou-se a presença de sinais e sintomas neurológicos, incluindo alterações graves como convulsões e rebaixamento de nível de consciência. Uma das questões levantadas pela comunidade médica estava relacionada à possível presença de achados neuropatológicos que pudessem justificar, ao menos parcialmente, tais achados clínicos. Autópsias permitiram a obtenção de material para avaliação detalhada.

O presente estudo analisou extensamente a neuropatologia de 38 casos de óbitos de portadores de febre amarela, e 21 controles de óbitos não relacionados à FA. Além da análise macroscópica e histológica, realizaram-se análises imunohistoquímicas para detalhamento da resposta inflamatória secundária à infecção.

Tanto os casos quanto os controles foram separados em dois grupos de análise e comparação: aqueles sem choque séptico (agrupados como G1 nos casos e G3 nos controles), e aqueles com choque séptico (agrupados como G2 nos casos e G4 nos controles). A presença relativamente frequente dessa condição como fator associado à FA na casuística, bem como entre causas de óbitos da população em geral, e sendo a encefalopatia relacionada a sepse condição bem estabelecida na literatura, justificou-se o estabelecimento dos grupos em separado.

Demais condições não foram consideradas para estabelecimento dos grupos, entre elas a encefalopatia hepática e o estado vacinal.

Na totalidade de nossa casuística observou-se rápida degradação da função hepática. Nos prontuários, foram descritos diversos sinais e sintomas neurológicos, mas apenas na minoria deles foi utilizado, em prontuário, os termos encefalopatia hepática (ou encefalopatia). Além disso, em nenhum de nossos casos foi possível identificar alterações celulares características (como as células de Alzheimer tipo II) de modo inequívoco, provavelmente pela rapidez da deterioração do quadro clínico. Não foi considerada, portanto, a presença EH como critério para formação de grupo a ser avaliado separadamente.

Pela disponibilidade de vacina efetiva para o VFA, e pela descrição de alterações neuropatológicas pós-vacinais (conforme descrito na Introdução), histórico vacinal foi obtido dos casos. Visto que apenas 7 tinham esse histórico, e o estudo foi restrito a adultos, população com menor número de descrição de casos pós-vacinais, foi considerado que o status vacinal não interferiu no desfecho, não sendo estabelecido um grupo de avaliação em separado.

Estabelecidos então os grupos de comparação e as hipóteses estatísticas H0 (os achados histológicos independem dos grupos, ou seja, não há relação), e H1 (os achados histológicos dependem dos grupos - há relação), pôde-se analisar os resultados obtidos.

Na comparação entre os casos (G1 x G2) obteve-se a hipótese H1 em relação à hemorragia perivascular (maior porcentagem de amostras com graduação 2 e 3 em G2, em relação a G1) e à presença de nódulos microgliais (maior porcentagem de amostras com nódulos microgliais - graduação 1 - em G2 quando comparado com G1). Pode-se dizer então que, quanto à intensidade das hemorragias perivascular, a presença de FA e choque séptico (ou misto) atuou de modo sinérgico, o que pode ser justificado pela marcada coagulopatia presente na sepse, bem estabelecida na literatura⁷³⁻⁷⁵. A presença de diferença estatisticamente significativa quanto à presença de nódulos microgliais nos casos com choque séptico, ou misto com componente infeccioso, em relação aos casos sem essa condição, pode ser atribuída à ativação mais intensa do sistema imune na presença de infecções concomitantes.

Quando comparados os casos em sua totalidade (G1 + G2) com os controles (G3 + G4) obteve-se a hipótese H1 em relação às hemorragias parenquimatosa e meníngea, e em relação ao infiltrado inflamatório perivascular. Notou-se que, nos controles, hemorragia parenquimatosa esteve presente em mais amostras, e as hemorragias dos outros compartimentos (perivascular e meníngeo) foram mais intensas. Em compensação, quanto ao infiltrado inflamatório perivascular, notou-se que os casos tiveram maior porcentagem de amostras com presença (graus 1 a 3) do parâmetro do que os controles (maior porcentagem de amostras com ausência do parâmetro, ou seja, escore 0). Os demais parâmetros histológicos, à análise estatística, resultaram na hipótese H0.

Sabe-se que, em condições de instabilidade hemodinâmica, o sistema nervoso central, em particular o encéfalo, deve continuar recebendo fluxo sanguíneo adequado, em detrimento a diversos outros sistemas e órgãos. Uma das respostas à hipoxemia é a vasodilatação e consequente aumento de fluxo encefálico, enquanto for possível manter este mecanismo compensatório⁴⁵. Em vista da nossa observação que os fenômenos hemorrágicos foram mais intensos nos controles, e que estes muitas vezes tiveram evolução muito rápida do quadro que resultou no óbito, podemos atribuir tais fenômenos hemorrágicos mais intensos ao aumento transitório de perfusão, em um ambiente vascular alterado (caracterizado por doenças de pequenos vasos encefálicos e a consequente redução da elasticidade, frequente em condições crônicas como hipertensão arterial sistêmica), resultando em menor capacidade de manejo de alterações pressóricas súbitas⁴⁵. Favorecendo essa hipótese está a ausência de diferença significativa na comparação do parâmetro utilizado para caracterização de processos hemorrágicos mais antigos e/ou recorrentes – hemossiderina perivascular. Apesar dos fenômenos hemorrágicos em diversos órgãos serem bem estabelecidos na FA, as observações demonstram que, em nossa casuística, no SNC eles tiveram menor gravidade.

A maior quantidade de amostras dos casos, em relação aos controles, com infiltrado inflamatório perivascular, predominantemente linfomononuclear, é a única diferença de um parâmetro histológico que podemos atribuir à FA. A presença desse tipo de infiltrado foi confirmada pela positividade das reações imunohistoquímicas de CD4, CD8, CD20 e, mais significativamente, CD68. Essa diferença estatística pode ser atribuída à presença de infecção sistêmica pelo VFA, agente infeccioso intracelular, os quais estimulam este tipo de resposta inflamatória, em especial do tipo Th1.

A diferença estatisticamente significativa de células parenquimatosas CD68 +, com média maior nos casos quando comparada aos controles, pode ser atribuída à presença de infecção sistêmica por VFA, agente infeccioso intracelular, que estimula esse tipo de resposta inflamatória, principalmente do tipo Th1. A maior positividade para CD20 perivascular pode ser atribuída à estimulação do sistema imune sob condições de um ou mais agentes infecciosos atuando, como nos casos de FA.

A ausência de diferença estatística significativa em relação aos demais marcadores e compartimentos imunohistoquímicos analisados não é inesperada, estando presente em outras condições, como a isquemia, uma resposta inflamatória do tipo Th1⁴⁵. Assim, os quadros de choque sem a presença confirmada de agentes intracelulares também estimulam uma resposta inflamatória, ainda que limitada, condição que obtivemos em nossos controles.

A presença de infiltrado inflamatório parenquimatoso em quantidade limitada em apenas cinco amostras de casos de FA, e a ausência de diferença estatisticamente significante neste parâmetro entre os dois grupos de casos de FA, entre os dois grupos controle, e entre os casos de FA e os controles, demonstram a ausência de encefalite relacionada à FA significativa. A presença de positividade muito limitada para as reações imunohistoquímicas de IL-1 β e TNF- α corrobora essa observação. Essa ausência de encefalite significativa fortalece os mecanismos vasculares citados previamente como principais responsáveis pelas alterações neurológicas observadas.

A positividade do PCR nos tecidos coletados da grande maioria dos casos pode parecer conflitante com a aparente ausência de alterações histopatológicas compatíveis com infecção viral direta do tecido. Entretanto, encontram-se bem descritas na literatura⁷⁶⁻⁷⁷ diversas condições que justificam tal fato quando se utiliza essa técnica para diagnóstico de infecções virais no SNC: replicação viral limitada, material genético viral na luz de vasos (em leucócitos, p. ex.) sem passagem direta para o tecido, ou passagem de material genético viral através da barreira hematoencefálica com redução de seletividade. A presença de PCR positivo em amostras de outros órgãos de portadores de FA, na ausência de confirmação da presença do VFA por outros métodos (imunohistoquímica, p. ex.), também é descrita e justificada pela viremia concomitante⁷⁸.

Podemos então afirmar que os sinais e sintomas neurológicos presentes em vida estão relacionados a múltiplos achados neuropatológicos, os quais incluem processo inflamatório e hemorragias em diversos compartimentos (perivascular, meníngeo, parenquimatoso), edema perivascular e parenquimatoso, e alterações de viabilidade principalmente dos neurônios (aspecto eosinofílico). Muitos dos achados deste estudo estão em consonância com os obtidos por Jakob¹⁹ e Stevenson²⁰, em seus trabalhos pioneiros, incluindo-se a ausência de encefalite significativa. Associando-se ao fato de que evolução para choque esteve presente invariavelmente em nossa casuística, podemos

justificar os achados a partir da associação de evidente disfunção do sistema vascular e estimulação do sistema imune pelo VFA (e outros agentes infecciosos, quando presentes).

Caso ilustrativo de achados relacionados à disfunção vascular, o de número 15, encontra-se extensamente exemplificado por fotos, nos Métodos e nos Resultados. Sua evolução, com 21 dias de internação hospitalar (maior do que a maioria dos casos) apresentou pneumonia e choque séptico, com hemoculturas positivas para múltiplos agentes infecciosos. A avaliação macroscópica do encéfalo demonstrou edema e hemorragia parenquimatosa temporo-parieto-occipital à direita. À microscopia, notou-se que os achados estavam associados a necrose, e alguns vasos apresentavam trombos e êmbolos. Portanto, parte dos achados deveu-se provavelmente a fenômenos isquêmicos associados a alterações de coagulação, em um paciente criticamente doente com evolução relativamente protraída.

A literatura acerca de alterações funcionais e estruturais dos vasos, em especial do endotélio, em condições de choque de múltiplas etiologias, vem crescendo de forma robusta^{63,79-80}. A ativação simpático-adrenal, com liberação de catecolaminas, é uma das responsáveis por dano endotelial difuso, caracterizado por desestruturação do glicocálice (e conseqüente hipocoagulabilidade), perda de integridade das junções intercelulares (*tight junctions*) e coagulação intravascular, resultando em falência de múltiplos órgãos⁷³. Tal condição foi designada por Johansson e colaboradores como endoteliopatia choque-induzida (*shock induced endotheliopathy – SHINE*; figura 21)⁸¹, e pode estar intimamente relacionada às alterações visualizadas em nossa casuística.

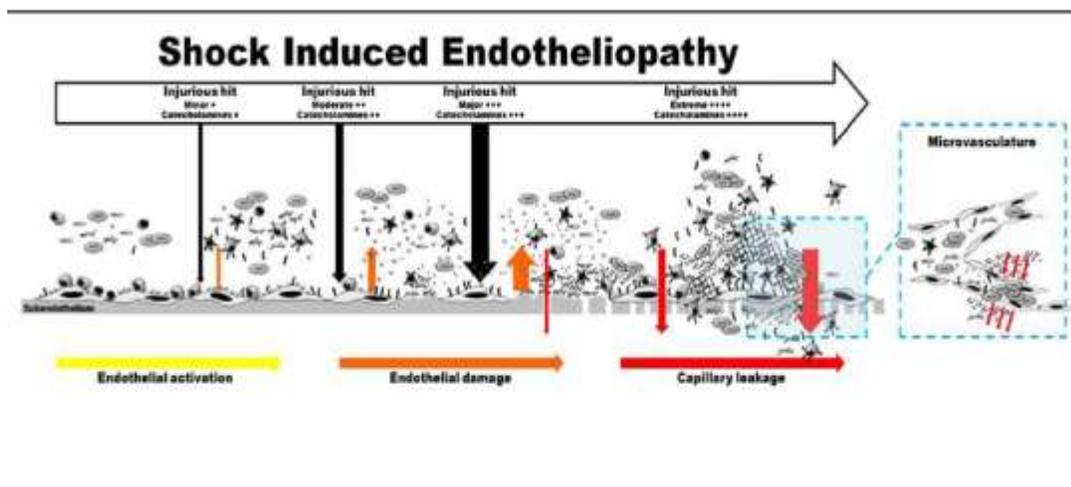


Figure 1

Figura 21 - Endoteliopatia induzida pelo choque (*SHINE*); Fonte: Johansson, Stensballe, Ostrowski (2017)⁸¹.

CONCLUSÕES

6 Conclusões

. Os casos apresentaram frequentes sintomatologia neurológica, alterações eletroencefalográficas e, por vezes, alterações em exames de imagem.

. Achados neuropatológicos estiveram presentes em todos os casos e controles, em intensidades variáveis. Na maior parte das vezes não houve significância estatística entre os parâmetros avaliados, não havendo, portanto, achados neuropatológicos que possam ser considerados específicos da febre amarela humana em nossa casuística.

. Não há foram observados achados compatíveis com encefalite viral, nem com neurotropismo do VFA (mesmo na presença de PCR positivo). Somente a maior quantidade de amostras dos casos com infiltrado inflamatório perivascular, em comparação aos controles, pôde ser atribuída à FA, relacionando-se com o processo inflamatório sistêmico associado à doença.

. Casos e controles apresentaram diferença estatística quanto aos marcadores imunohistoquímicos somente quanto às células parenquimatosas CD68 +, e às células CD20+ perivasculares, podendo esta diferença ser atribuída à estimulação do sistema imune sob condições de um ou mais agentes infecciosos atuando, como nos casos de FA. Tais marcadores têm utilidade na explicação de alguns aspectos da neuropatologia, não sendo específicos de nenhuma das condições avaliadas.

. Choque séptico, ou misto com componente infeccioso, quando associado à FA, deve ser considerado para análise estatística como subgrupo, vide a presença de diferença estatisticamente significativa, nos casos de choque séptico ou misto, de hemorragia perivascular mais intensa (que pode ser atribuída à coagulopatia relacionada à sepse), e de nódulos microgliais (que pode ser atribuída à ativação mais intensa do sistema imune na presença de infecções concomitantes).

. As alterações vasculares, em especial a endoteliopatia presente nos vasos de pequeno calibre, podem ser consideradas como importantes contribuintes na neuropatologia da FA, assim como no choque de diversas etiologias.

. As descrições neuropatológicas da FA na literatura são muito escassas, portanto nosso protocolo pode ser considerado como guia para futuros estudos.

ANEXO A - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS, CASOS 1-19

Identif	Sexo	Idade	Antecedentes relevantes	Pródromo	Sintomas	Vacina	IH	Alterações do SNC intra-hospitalares relevantes
1	M	55	Cirrose hepática (etilismo)	15 dias	sonolência, confusão	Não	6 dias	RNC
2	M	63	NDN	5 dias	cefaleia	Não	4 dias	desorientação, confusão, lentificação, agitação, paroxismos epileptif (EEG)
3	F	31	NDN	6 dias	piora do NC	Não	1 dia	encefalopatia (não especificada)
4	M	37	HAS	30 dias	NDN	Não	1 dia	convulsão, RNC, edema à TC
5	M	64	HAS, IM prévio	2 dias	cefaleia	Não	5 dias	não detalhada
6	M	26	NDN	6 dias	cefaleia	Não	1 dia	convulsões, RNC, edema à TC
7	M	39	Uso prévio de "crack"	Desc.	cefaleia	Não	4 dias	não detalhada
8	M	71	HAS	6 dias	cefaleia	Não	2 dias	RNC
9	M	22	NDN	4 dias	cefaleia	Não	8 dias	convulsões, RNC
10	M	51	NDN	7 dias	NDN	Sim	4 dias	confusão, desorientação, letargia, convulsões
11	M	36	Asma, Dermatite atópica	1 dia	cefaleia, sonolência	Sim	6 dias	confusão, RNC
12	M	47	Consumo de álcool	3 dias	NDN	Sim	8 dias	encefalopatia hepática
13	M	55	Tabagismo	5 dias	cefaleia	Não	7 dias	convulsões, RNC
14	M	60	NDN	Desc.	cefaleia	Sim	5 dias	RNC
15	M	54	Consumo de álcool	7 dias	cefaleia	Não	21 dias	confusão
16	M	43	NDN	2 dias	cefaleia	Não	7 dias	convulsões
17	M	63	NDN	7 dias	cefaleia	Sim	10 dias	RNC, movimentos involuntários
18	M	50	Consumo de álcool e tabaco	6 dias	cefaleia	Não	11 dias	confusão, sonolência, RNC, convulsão
19	F	48	HAS, tabagismo	6 dias	NDN	Não	8 dias	RNC, convulsões

Legenda: Identif = identificador (número); M = masculino; F = feminino; NDN = nada digno de nota/desconhecido; Desc. = desconhecido; HAS = hipertensão arterial sistémica; IM = infarto do miocárdio; NC = nível de consciência; RNC = rebaixamento do nível de consciência; EEG = eletroencefalograma; TC = tomografia computadorizada; TGI = trato gastrointestinal; epileptif = epileptiforme.

ANEXO A - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS, CASOS 20-38

Identif.	Sexo	Idade (anos)	Antecedentes relevantes	Prótrono	Sintomas	Vacina	Evolução hosp.	Alterações do SNC intra-hospitalares relevantes
20	M	25	Tabagismo	Desc.	cefaleia	Não	9 dias	não detalhada
21	M	66	Diabetes mellitus, dislipidemia	Desc.	NDN	Não	2 dias	RNC
22	F	55	NDN	5 dias	cefaleia	Não	1 dia	não detalhada
23	M	61	Coarctação de aorta	1 dia	NDN	Não	8 dias	não detalhada (sedado após hematêmese)
24	M	41	NDN	Desc.	cefaleia	Não	13 dias	RNC
25	M	16	NDN	Desc.	NDN	Não	18 dias	encefalopatia (não especificada)
26	M	47	HAS, consumo de álcool	1 dia	NDN	Não	7 dias	confusão, sonolencia, convulsão
27	F	74	HAS	7 dias	NDN	Sim (8 anos)	1 dia	não detalhada
28	M	44	IM prévio consumo de álcool	5 dias	cefaleia	Não	3 dias	torpor (avaliação à EEG)
29	M	65	HAS, diabetes mellitus, tabagismo, ex-etilista	8 dias	sonolencia, confusão	Não	4 dias	não detalhada
30	M	34	NDN	5 dias	convulsões	Não	10 dias	coma, edema cerebral difuso e sinais de herniação transtoracal à TC
31	M	54	Ex-tabagista e etilista	7 dias	NDN	Não	4 dias	confusão, sonolencia
32	M	63	NDN	7 dias	NDN	Não	9 dias	torpor (avaliação à EEG)
33	M	19	Consumo de álcool e maconha	3 dias	cefaleia	Não	6 dias	encefalopatia (não especificada), coma
34	M	60	Consumo de álcool	5 dias	NDN	Sim	18 dias	RNC, encefalopatia hepática
35	M	36	NDN	3 dias	cefaleia	Não	7 dias	coma (avaliação à EEG)
36	M	56	NDN	7 dias	cefaleia	Não	1 dia	RNC
37	M	58	HAS, consumo de álcool	3 dias	cefaleia	Não	3 dias	RNC
38	M	63	Hepatite C, ex-tabagista e etilista	5 dias	NDN	Não	27 dias	RNC, encefalopatia hepática

Legenda: Identif = identificador (número); M = masculino; F = feminino; NDN = nada digno de nota/desconhecido; Desc. = desconhecido; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IM = infarto do miocárdio; NC = nível de consciência; RNC = rebaixamento do nível de consciência; EEG = eletroencefalograma; TC = tomografia computadorizada; TGI = trato gastrointestinal.

ANEXO B – CAUSAS DE ÓBITO, CASOS 1-19

Identificador	Causa de óbito
1	Hepatite fulminante, hemorragia pulmonar
2	Insuficiencia hepática, hemorragia pulmonar
3	Hepatite fulminante, broncoaspiração, pneumonia, choque septic
4	Hepatite fulminante, hemorragia pulmonar e de TGI
5	Hepatite fulminante, pneumonia, choque septic
6	Hepatite fulminante, hemorragias pulmonar e do TGI
7	Hepatite fulminante, pneumonia, choque septic
8	Hepatite aguda, hemorragia pulmonar
9	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
10	Insuficiencia hepatica, hemorragia do TGI
11	Hepatite fulminante, pneumonia, choque séptico
12	Hepatite fulminante, pneumonia, choque séptico
13	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
14	Insuficiencia hepatica, hemorragia pulmonar
15	Hepatite fulminante, pneumonia, choque septic
16	Hepatite fulminante (TH indicado mas não realizado - anepático), hemorragia do TGI
17	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
18	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
19	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI

Legenda: TGI = trato gastrointestinal; TH = transplante hepático

ANEXO B – CAUSAS DE ÓBITO, CASOS 20-38

Identif.	Causa de óbito
20	Insuficiência hepática (TH), hemorragia do TGI, aspergilose oportunista - choque misto
21	Insuficiência hepática e renal, choque refratário
22	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
23	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
24	Hepatite fulminante, pancreatite necrohemorrágica, hemorragia retroperitoneal, choque hipovolêmico; pneumonia
25	Insuficiência hepática (2 TH), hemorragias, pneumonia/sepsis - choque misto
26	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI, pneumonia/sepsis - choque misto
27	Insuficiência hepática, hemorragia do TGI
28	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
29	Hepatite fulminante, pancreatite necrohemorrágica, hemorragia retroperitoneal
30	Hepatite fulminante, hemorragia de TGI e pulmonar, pancreatite necrohemorrágica
31	Hepatite aguda, pancreatite aguda hemorrágica, hemorragia retroperitoneal – choque hipovolêmico; pneumonia
32	Hepatite aguda, infecção fungica pulmonar, choque séptico
33	Hepatite aguda fulminante, hemorragia pulmonar/TGI, pneumonia/sepsis - choque misto
34	Hepatite fulminante, hemorragia pulmonar
35	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
36	Hepatite fulminante, hemorragia do TGI
37	Hepatite aguda, hemorragia pulmonar e do TGI
38	Insuficiência hepática, pneumonia, choque séptico

Legenda: Identif. = identificador (número); TGI = trato gastrointestinal; TH = transplante hepático

ANEXO C - AGENTES INFECCIOSOS ISOLADOS EM CULTURA, CASOS 1-19

Identif.	Agentes isolados	Meios
1	Staphylococcus epidermidis	Sangue periférico
2	Staphylococcus saccharolyticus	Sangue de cateter
3	Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli	Sangue de cateter
4	Negativas	
5	Negativas	
6	Negativas	
7	Staphylococcus haemolyticus	Sangue periférico
8	Não realizadas	
9	Negativas	
10	Negativas	
11	Staphylococcus aureus	Sangue periférico
12	E. coli	Sangue periférico e de cateter
13	Negativas	
14	Negativas	
15	K. pneumoniae, Acinetobacter sp, Candida krusei	Sangue periférico e de cateter
16	Não realizadas	
17	Staphylococcus hominis, Raoultella ornithinolytica, E. coli	Sangue periférico e de cateter
18	S. epidermidis	Sangue periférico
19	Negativas	

Legenda: Identif. = identificador (número).

ANEXO C - AGENTES INFECCIOSOS ISOLADOS EM CULTURA, CASOS 20-38

Identif.	Agentes isolados	Meios
20	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i>	Material de ascite
21	Não realizadas	
22	<i>S. epidermidis</i>	Sangue periférico e de cateter
23	<i>E. coli</i> , <i>Streptococcus bovis</i>	Sangue periférico
24	<i>Pseudomonas</i> sp	Material de traqueia
25	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Material de ascite
26	Não realizadas	
27	Negativas	
28	Negativas	
29	Negativas	
30	<i>S. epidermis</i> , <i>Micrococcus</i> sp	Sangue periférico e de cateter
31	Negativas	
32	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Pseudomonas</i> sp, <i>S. hominis</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Sangue periférico e de cateter, material de traqueia
33	Negativas	
34	<i>Enterococcus faecium</i>	Sangue periférico
35	<i>Listeria monocytogenes</i>	Sangue periférico
36	<i>S. aureus</i>	Sangue periférico
37	Negativas	
38	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>E. faecium</i>	Sangue periférico e de cateter

Legenda: Identif = identificador (número)

ANEXO D - ACHADOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS (RESUMO), CASOS 1-21

Identif.	Descrição (resumo)
1	Não realizado
2	Desorganização difusa e acentuada da atividade elétrica cerebral. Paroxismos epileptiformes de ondas agudas de baixa amplitude de projeção frontal bilateral.
3	Não realizado
4	Atenuação difusa da atividade elétrica cerebral. Ausência de reatividade aos estímulos externos (em coma, sob midazolam e fentanil, em diálise durante o exame)
5	Atenuação difusa da atividade de base. Ausência de reatividade aos estímulos externos (em coma, sob midazolam e fentanil)
6	Desorganização difusa e acentuada da atividade de base. Reatividade aos estímulos externos (em coma, sob midazolam e fentanil)
7	Não realizado
8	Não realizado
9	Não realizado
10	Atividade de base caracterizada pelo padrão de surto-supressão - surtos de ondas lentas predominantemente delta (em coma, sob midazolam e fentanil)
11	Não realizado
12	Não realizado
13	Não realizado
14	Atenuação difusa dos ritmos de base, raros surtos de ondas lentas delta. Sem reatividade aos estímulos externos (em coma, sob midazolam e fentanil)
15	Não realizado
16	Não realizado
17	Sem alterações relevantes
18	Atenuação difusa da atividade elétrica cerebral. Ausência de reatividade aos estímulos externos (em coma, sob midazolam e fentanil)
19	Não realizado
20	Não realizado
21	Não realizado

Legenda: Identif. = identificador (número).

ANEXO D - ACHADOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS (RESUMO), CASOS 22-38

Identif.	Descrição (resumo)
22	Supressão difusa da atividade elétrica cerebral, intercalada a surtos raros de ondas lentas irregulares delta. Ausência de reatividade a estímulos externos (em coma, sob fentanil e midazolam)
23	Desorganização difusa da atividade de base, maior teor de ondas lentas irregulares teta. Reatividade aos estímulos externos (em coma, sob fentanil)
24	Desorganização difusa e discreta da atividade elétrica cerebral com ondas lentas irregulares teta, e raramente delta ocorrendo em surtos de projeção generalizada
25	Grande quantidade de artefatos de eletrodo, muscular e de diálise, sem anormalidades (em vigília, predominante durante sonolência e sono, sob propofol e fentanil)
26	Desorganização difusa e accentuada da atividade elétrica cerebral, ondas lentas irregulares teta e delta. Reatividade aos estímulos externos (em coma, sob midazolam e fentanil)
27	Não realizado
28	Desorganização difusa da atividade elétrica cerebral. Paroxismos ocasionais de ondas agudas de projeção generalizada, esboçando aspecto trifásico.
29	Desorganização difusa da atividade elétrica cerebral com trechos de atenuação difusa, evolução para padrão surto supressão (sob fentanil e propofol)
30	Atenuação difusa dos ritmos cerebrais, entremeados a surtos raros de ondas lentas irregulares delta. Ausência de reatividade aos estímulos (em coma, sem sedação)
31	Padrão em surto-supressão, com surtos de ondas lentas, teta e, predominantemente delta. Discreta reatividade eletrográfica aos estímulos externos (sob propofol e fentanil)
32	Surto delta de projeção generalizada, intermitentes. Desorganização difusa com predomínio de ondas delta. Atenuação dos ritmos cerebrais, exceto frequência delta
33	Não realizado
34	Desorganização difusa da atividade elétrica cerebral por maior quantidade de ondas lentas, teta e delta. Períodos de agitação sem alteração da atividade eletrográfica
35	Desorganização difusa da atividade elétrica cerebral com excesso de ondas lentas irregulares teta e delta. Sem reatividade a estímulos externos (em coma, sob propofol e midazolam)
36	Não realizado
37	Não realizado
38	Não realizado

Legenda: Identif = identificador (numero).

ANEXO E – DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS, CONTROLES

Identif.	Sexo	Idade	Antecedentes relevantes	Causa de óbito	Evolução aprox..
1	M	45		Infarto do miocárdio	< 24 horas
2	M	55		Infarto do miocárdio	< 24 horas
3	M	43		Infarto do miocárdio	< 24 horas
4	M	40	Diabetes mellitus	Infarto do miocárdio	< 24 horas
5	F	69	Diabetes mellitus, HAS	Infarto do miocárdio	< 24 horas
6	M	64		Infarto do miocárdio	< 24 horas
7	M	65		Úlcera duodenal, HDA	< 24 horas
8	M	63	Diabetes mellitus, HAS	Infarto do miocárdio	< 24 horas
9	M	68		Infarto do miocárdio	< 24 horas
10	F	48		Infarto do miocárdio	< 24 horas
11	M	60	Neoplasia maligna de laringe	Fístula, hemorragia	3 dias
12	M	52	Neoplasia maligna de pâncreas	Isquemia mesentérica, peritonite, choque séptico	1 semana
13	M	64	Diabetes mellitus	Úlcera duodenal perfurada, peritonite, choque séptico	2 dias
14	M	41		Isquemia mesentérica, peritonite, choque séptico	5 dias
15	M	53		Colangite, peritonite, choque séptico	1 semana
16	M	52	Neoplasia maligna de laringe	Pneumonia, choque séptico	1 semana
17	F	61	HAS, DPOC	Pneumonia, choque séptico	15 dias
18	F	46		Pneumonia, choque séptico	1 semana
19	F	29		Pneumonia, choque séptico	10 dias
20	M	55		Peritonite, choque séptico	1 semana
21	M	64	LDGCB, diabetes mellitus	Pneumonia, choque séptico	5 dias

Legenda: Identif = identificador (número); M = masculino; F = feminino; NDN = nada digno de nota/desconhecido; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HDA = hemorragia digestiva alta; LDGCB = linfoma difuso de grandes células B.

ANEXO F – PARECERES



Continuação do Parecer: 2.267.440

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de interesse clínico, que pode trazer conhecimentos adicionais sobre achados anatomopatológicos da sepse no encéfalo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Emenda pede dispensa de TCLE. Justificada por se tratar de análise de material guardado há anos, conforme carta de 10 de junho de 2017. Necessário para avaliação de novos casos.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_937233 E2.pdf	20/06/2017 15:04:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/06/2017 14:54:27	Sergio Rosemberg	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CAPEAQ.pdf	20/06/2017 14:48:30	Sergio Rosemberg	Aceito
Outros	EMENDA001.jpg	13/02/2017 11:27:31	Sergio Rosemberg	Aceito
Outros	digitalizar0008.pdf	08/08/2016 19:36:05	Sergio Rosemberg	Aceito
Folha de Rosto	digitalizar0007.pdf	08/08/2016 19:34:37	Sergio Rosemberg	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	tese.docx	21/07/2016 19:21:27	Sergio Rosemberg	Aceito
Outros	digitalizar0028.pdf	21/07/2016 19:16:46	Sergio Rosemberg	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado



Continuação do Parecer: 2.267.440

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Setembro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

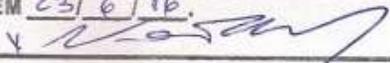
20. Assinaturas



Dr. Sergio Rosenblatt
CRM 13077

Assinatura e carimbo do Pesquisador
2810411C

Aprovado em

APROVADO NA 50ª REUNIÃO DO CONSELHO
DO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DA FMUSP
EM 23/6/16.

Chefe do Departamento

Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento
 / /

Aprovado em

ANEXO G - ASPECTO MACROSCÓPICO, CASOS

Identif.	Alterações
1	Não significativas
2	Não significativas
3	Não significativas
4	Edema
5	Não significativas
6	Edema
7	Edema
8	Estado Lacunar
9	Não significativas
10	Estado Lacunar
11	Edema, HSA focal em hemisfério cerebral esquerdo
12	Não significativas
13	Não significativas
14	Não significativas
15	Edema, hemorragia parenquimatosa temporo-parieto-occipital direita
16	Não significativas
17	Estado lacunar
18	Edema, hemorragia parenquimatosa em território de ACM direita, discreta HSA basal
19	Não significativas
20	Edema
21	Edema, HSA cerebral occipito-parietal, bilateral
22	Edema
23	Não significativas
24	Não significativas
25	Edema
26	Edema
27	Não significativas
28	Edema
29	Edema, HSA em convexidades cerebrais
30	Edema, herniação transforaminal discreta
31	Não significativas
32	Estado Lacunar
33	Não significativas
34	Não significativas
35	Edema
36	Não significativas
37	Não significativas
38	Edema

Legenda: Identif. = identificador; HSA = hemorragia subaracnóidea; ACM = artéria cerebral média.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS

Caso 1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 2	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 3	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	2	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 4	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 5	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 6	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	2	1	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 7	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 8	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 9	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	1	1	0	0	2	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	2	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 10	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 11	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	0	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 12	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 13	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	1	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 14	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	0	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 15	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	3	1	1	0	1	1	3	2	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	1	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	2	1	1	0	1	3	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	1	1	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	1	2	2	3	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	0	0	1	3	1	2	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	1	1	0	1	1	1	2	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	2	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 16	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 17	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 18	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	1	1	0	0	1	3	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 19	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 20	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	0	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	2	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 21	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	0	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 22	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	2	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 23	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	1	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 24	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	2	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 25	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 26	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	1	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 27	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	0	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 28	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	2	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	0	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 29	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	2	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	2	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	1	0	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 30	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	2	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	1	1	0	0	2	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	0	0	1	0	1	2	2	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 31	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	1	1	2	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	1	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	0	0	1	0	0	2	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 32	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	0	2	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	0	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 33	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	2	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	1	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 34	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 35	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 36	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO H – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CASOS (CONT.)

Caso 37	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Caso 38	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO I - AVALIAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA, CASOS

Identif. Am.	CD 68			CD 4			CD 8			CD 20		
	Perivasc.	Parênq.	Meninge									
3 H	44	119	22	16	2	18	22	3	15	2	0	0
5 I	40	114	58	21	2	40	25	4	35	3	0	5
6 D	52	109	48	14	1	24	25	2	19	1	0	2
6 J	37	85	36	16	2	35	35	1	35	2	0	4
13 K	65	111	0	34	4	0	35	4	0	6	0	0
13 M	80	103	0	26	4	0	29	2	0	4	0	0
15 O	51	99	90	22	12	40	35	36	38	3	0	5
15 R	62	122	0	18	4	0	27	33	0	3	0	0
15 G	90	105	92	11	1	27	39	5	24	1	0	3
19 D	47	89	80	15	1	22	21	1	22	1	0	0
20 K	62	72	0	25	2	0	22	8	0	7	1	0
29 D	73	52	6	33	1	0	23	4	2	4	0	0
29 L	34	46	0	24	2	0	29	5	0	2	0	0
29 I	69	81	77	6	0	16	11	1	22	2	0	2
37 C	44	87	75	14	1	29	38	2	13	2	0	0

Legenda: Identif. = identificador (caso); Am. = amostra; Perivasc. = perivascular; Parênq. = parênquima; cada casela refere-se ao total de células positivas em 10 campos consecutivos com aumento de 400x.

ANEXO J - ASPECTO MACROSCÓPICO, CONTROLES

Identif.	Alterações	Identif.	Alterações
1	Não significativas	12	Não significativas
2	Não significativas	13	Não significativas
3	Não significativas	14	Não significativas
4	Não significativas	15	Não significativas
5	Estado Lacunar	16	Edema
6	Estado Lacunar	17	Estado Lacunar
7	Estado Lacunar	18	Não significativas
8	Não significativas	19	Não significativas
9	Estado Lacunar	20	Não significativas
10	Não significativas	21	Edema
11	Edema		

Legenda: Identif. = identificador

ANEXO K – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITOS DE CAUSAS NÃO INFECCIOSAS)

Controle 1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	2	0	1	0	0	0	X	X	X	X	1

Controle 2	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	2	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	3	1	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0
Hemisférios (16-17)	1	1	2	1	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	3	1	1	0	0	1	3	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO K – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITOS DE CAUSAS NÃO INFECCIOSAS) (CONT.)

Controle 3	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	2	0	1	0	0	0	2	0	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	0	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	2	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 4	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	1	1	0	0	1	3	2	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	1	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	2	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO K – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITOS DE CAUSAS NÃO INFECCIOSAS) (CONT.)

Controle 5	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	2	1	1	0	0	0	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 6	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	1	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO K – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITOS DE CAUSAS NÃO INFECCIOSAS) (CONT.)

Controle 7	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	1	1	0	0	1	3	2	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	2	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	1	1	0	0	1	3	2	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 8	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	1	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	0	1	0	1	2	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO K – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITOS DE CAUSAS NÃO INFECCIOSAS) (CONT.)

Controle 9	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	1	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 10	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	2	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	0	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO K – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITOS DE CAUSAS NÃO INFECCIOSAS)

Controle 11	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO L – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITO RELACIONADO A CHOQUE SÉPTICO)

Controle 12	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	2	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	2	0	0	0	0	0	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	0	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	2	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	0	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 13	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO L – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITO RELACIONADO A CHOQUE SÉPTICO) (CONT.)

Controle 14	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	2	0	1	0	0	0	1	0	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 15	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO L – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITO RELACIONADO A CHOQUE SÉPTICO) (CONT.)

Controle 16	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	3	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	3	1	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	3	1	1	0	0	1	2	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 17	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	1	0	1	2	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	1	0	1	3	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	1	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	0	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO L – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITO RELACIONADO A CHOQUE SÉPTICO) (CONT.)

Controle 18	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	1	1	0	0	1	3	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	2	0	0	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	2	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	2	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	2	1	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 19	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	1	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	1	1	0	0	0	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	3	1	1	0	0	2	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO L – AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA, CONTROLES (ÓBITO RELACIONADO A CHOQUE SÉPTICO) (CONT.)

Controle 20	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	3	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	3	1	1	1	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	3	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	2	0	1	0	0	1	2	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Controle 21	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Frontal (1-2)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Parietal (3-4)	1	1	3	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Occipital (5-6)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Temporal (7-8)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Hipocampal (9-10)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Núcl. da base (11-12)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Tálamo (13-14)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	0	1	1
Verme (15)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Hemisférios (16-17)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	X	1	1
Mesencéfalo (18)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
Ponte (19)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Bulbo (20)	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Subst. branca (21-22)	1	1	1	0	1	0	0	1	X	X	X	X	1

Legenda: X = não avaliável na topografia.

ANEXO M - AVALIAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA, CONTROLES

Identif. Am.	CD 68				CD 4				CD 8				CD 20			
	Perivasc.	Parênq.	Meninge		Perivasc.	Parênq.	Meninge		Perivasc.	Parênq.	Meninge		Perivasc.	Parênq.	Meninge	
2	C	36	62	61	56	2	32	97	4	17	0	0	0	0	1	
2	G	56	82	7	19	1	3	60	4	2	1	0	0	0	0	
2	N	35	61	0	23	2	0	90	4	0	2	0	0	0	0	
2	P	63	95	45	25	3	17	61	4	8	2	0	0	0	0	
2	T	70	85	20	54	1	19	76	5	47	0	0	0	0	0	
3	O	30	58	25	11	1	21	26	4	13	0	0	0	0	0	
3	E	33	50	22	10	2	28	43	7	43	1	0	0	1	1	
3	D	47	72	13	33	2	7	45	2	8	2	0	0	0	0	
5	R	47	93	27	33	2	17	34	2	15	2	0	0	0	0	
7	R	31	82	8	40	2	2	34	3	12	5	0	0	0	0	
8	T	69	104	81	24	2	57	37	3	32	2	2	0	0	0	
8	K	57	88	105	22	3	60	35	2	0	2	0	0	0	0	
10	D	42	81	64	25	3	12	42	2	21	5	0	0	0	0	
11	D	40	79	6	32	2	7	25	2	2	0	0	0	0	0	
11	P	55	86	38	21	1	33	18	1	24	0	0	0	0	0	
11	V	74	75	0	21	2	0	26	1	0	2	0	0	0	0	
15	M	55	88	0	27	1	0	22	2	0	3	0	0	0	0	
16	O	30	85	43	16	1	29	35	7	24	1	0	0	4	4	
17	A	53	83	18	32	3	28	47	5	27	3	1	0	0	0	
18	C	44	65	61	30	2	29	47	3	26	3	0	0	0	0	
19	U	52	76	0	18	0	0	32	1	0	2	0	0	0	0	
19	H	34	62	33	16	1	30	20	0	28	1	0	0	2	2	
20	L	45	68	0	31	1	0	27	2	0	3	0	0	0	0	
21	E	72	76	64	15	1	14	21	1	22	1	0	0	1	1	
21	O	45	90	50	12	1	14	14	0	6	1	0	0	0	0	
21	L	58	112	0	28	2	0	21	3	0	2	0	0	0	0	

Legenda: Identif. = identificador (controle); Am. = amostra; Perivasc. = perivascular; Parênq. = parênquima; cada casela refere-se ao total de células positivas em 10 campos consecutivos com aumento de 400x.

ANEXO N - ANÁLISE ESTATÍSTICA, CASOS (G1 x G2)

I. Saída dos testes Qui quadrado e Exato de Fisher (G1 x G2), e tabelas de contingências com frequência simples e percentual (em relação ao número – n – de casos).

	Casos					
	Válidos		Parâmetro nulo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Parâmetro A	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro B	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro C	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro D	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro E	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro F	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro G	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro H	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%
Parâmetro I	380	76,9%	114	23,1%	494	100,0%
Parâmetro J	380	76,9%	114	23,1%	494	100,0%
Parâmetro K	266	53,8%	228	46,2%	494	100,0%
Parâmetro L	456	92,3%	38	7,7%	494	100,0%
Parâmetro M	494	100,0%	0	0,0%	494	100,0%

II. Parâmetro histológico A (edema perivascular)

		Parâmetro A	Total
		1	
Grupos	1	n	338
		%	68,4%
	2	n	156
		%	31,6%
Total		n	494
		%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	valor
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	494

^a = constante, não permitindo
análise estatística

III. Parâmetro Histológico B (edema parenquimatoso)

		Parâmetro B		Total	
		0	1		
Grupos	1	n	2	336	338
		%	0,4%	68,0%	68,4%
	2	n	0	156	156
		%	0,0%	31,6%	31,6%
Total		n	2	492	494
		%	0,4%	99,6%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,927	1	0,336		
<i>Continuity Correction</i>	0,040	1	0,841		
Razão de verossimilhança	1,522	1	0,217		
Teste exato de Fischer				1,000	0,468
Associação linear	0,925	1	0,336		
Casos válidos	494				

IV. Parâmetro Histológico C (hemorragia perivascular)

		Parâmetro C				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1	n	59	236	38	5	338
		%	11,9%	47,8%	7,7%	1,0%	68,4%
	2	n	16	106	25	9	156
		%	3,2%	21,5%	5,1%	1,8%	31,6%
Total		n	75	342	63	14	494
		%	15,2%	69,2%	12,8%	2,8%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	12,544	3	0,006
Razão de verossimilhança	12,103	3	0,007
Associação linear	11,499	1	0,001
Casos válidos	494		

V. Parâmetro Histológico D (hemorragia parenquimatosa)

		Parâmetro D		Total	
		0	1		
Grupos	1	n	318	20	338
		%	64,4%	4,0%	68,4%
	2	n	144	12	156
		%	29,1%	2,4%	31,6%
Total		n	462	32	494
		%	93,5%	6,5%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,555	1	0,456		
<i>Continuity Correction</i>	0,301	1	0,583		
Razão de verossimilhança	0,540	1	0,462		
Teste exato de Fischer				0,439	0,287
Associação linear	0,554	1	0,457		
Casos válidos	494				

VI. Parâmetro Histológico E (hemossiderina perivascular)

		Parâmetro E			Total	
		0	1	2		
Grupos	1	n	31	305	2	338
		%	6,3%	61,7%	0,4%	68,4%
	2	n	20	135	1	156
		%	4,0%	27,3%	0,2%	31,6%
Total		n	51	440	3	494
		%	10,3%	89,1%	0,6%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	1,545	2	0,462
Razão de verossimilhança	1,495	2	0,474
Associação linear	1,382	1	0,240
Casos válidos	494		

VII. Parâmetro Histológico F (infiltrado inflamatório parenquimatoso)

		Parâmetro F		Total	
		0	1		
Grupos	1	n	334	4	338
		%	67,6%	0,8%	68,4%
	2	n	154	2	156
		%	31,2%	0,4%	31,6%
Total		n	488	6	494
		%	98,8%	1,2%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,009	1	0,926		
<i>Continuity Correction</i>	0	1	1,000		
Razão de verossimilhança	0,009	1	0,926		
Teste exato de Fischer				1,000	0,615
Associação linear	0,009	1	0,926		
Casos válidos	494				

VIII. Parâmetro Histológico G (nódulos microgliais)

		Parâmetro G		Total	
		0	1		
Grupos	1	n	335	3	338
		%	67,8%	0,6%	68,4%
	2	n	150	6	156
		%	30,4%	1,2%	31,6%
Total		n	485	9	494
		%	98,2%	1,8%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	5,223	1	0,022		
<i>Continuity Correction</i>	3,700	1	0,054		
Razão de verossimilhança	4,747	1	0,029		
Teste exato de Fischer				0,031	0,031
Associação linear	5,213	1	0,022		
Casos válidos	494				

IX. Parâmetro Histológico H (infiltrado inflamatório perivascular)

		Parâmetro H				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1	N	8	318	12	0	338
		%	1,6%	64,4%	2,4%	0,0%	68,4%
	2	N	1	148	5	2	156
		%	0,2%	30,0%	1,0%	0,4%	31,6%
Total		N	9	466	17	2	494
		%	1,8%	94,3%	3,4%	0,4%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	6,122	3	0,106
Razão de verossimilhança	6,753	3	0,080
Associação linear	2,429	1	0,119
Casos válidos	494		

X. Parâmetro Histológico I (hemorragia meníngea)

		Parâmetro I				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1	n	21	201	35	3	260
		%	5,5%	52,9%	9,2%	0,8%	68,4%
	2	n	10	90	19	1	120
		%	2,6%	23,7%	5,0%	0,3%	31,6%
Total		n	31	291	54	4	380
		%	8,2%	76,6%	14,2%	1,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	0,469	3	0,926
Razão de verossimilhança	0,466	3	0,926
Associação linear	0,069	1	0,793
Casos válidos	380		

XI. Parâmetro Histológico J (infiltrado inflamatório meníngeo)

		Parâmetro J				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1	n	51	207	2	0	260
		%	13,4%	54,5%	0,5%	0,0%	68,4%
	2	n	21	93	5	1	120
		%	5,5%	24,5%	1,3%	0,3%	31,6%
Total		n	72	300	7	1	380
		%	18,9%	78,9%	1,8%	0,3%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	7,552	3	0,056
Razão de verossimilhança	7,218	3	0,065
Associação linear	2,211	1	0,137
Casos válidos	380		

XII. Parâmetro Histológico K (infiltrado inflamatório periventricular)

		Parâmetro K		Total	
		0	1		
Grupos	1	n	180	2	182
		%	67,7%	0,8%	68,4%
	2	n	84	0	84
		%	31,6%	0,0%	31,6%
Total		n	264	2	266
		%	99,2%	0,8%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson χ^2	0,930	1	0,335		
<i>Continuity Correction</i>	0,040	1	0,841		
Razão de verossimilhança	1,525	1	0,217		
Teste exato de Fischer				1,000	0,467
Associação linear	0,927	1	0,336		
Casos válidos	266				

XIII. Parâmetro Histológico L (alterações eosinofílicas neuronais)

		Parâmetro L	Total
		1	
Grupos	1	n	312
		%	68,4%
	2	n	144
		%	31,6%
Total		n	456
		%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	456

^a = constante, não permitindo
análise estatística

XIV. Parâmetro Histológico M (alterações vasculares crônicas)

		Parâmetro M		Total	
		0	1		
Grupos	1	n	4	334	338
		%	0,8%	67,6%	68,4%
	2	n	0	156	156
		%	0,0%	31,6%	31,6%
Total		n	4	490	494
		%	0,8%	99,2%	100,0%

Chi-Square Tests

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	1,861	1	0,172		
<i>Continuity Correction</i>	0,679	1	0,410		
Razão de verossimilhança	3,051	1	0,081		
Teste exato de Fischer				0,313	0,218
Associação linear	1,857	1	0,173		
Casos válidos	494				

ANEXO O - ANÁLISE ESTATÍSTICA, CONTROLES (G3 x G4)

I. Saída dos testes Qui quadrado e Exato de Fisher (G3 x G4) e tabelas de contingências com frequência simples e percentual, porcentagem esta em relação a linha.

	Casos					
	Válidos		Parâmetros nulos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Parâmetro A	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro B	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro C	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro D	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro E	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro F	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro G	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro H	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%
Parâmetro I	210	76,9%	63	23,1%	273	100,0%
Parâmetro J	210	76,9%	63	23,1%	273	100,0%
Parâmetro K	147	53,8%	126	46,2%	273	100,0%
Parâmetro L	252	92,3%	21	7,7%	273	100,0%
Parâmetro M	273	100,0%	0	0,0%	273	100,0%

II. Parâmetro Histológico A (edema perivascular)

		Parâmetro A	Total
		1	
3	n	143	143
	%	100,0%	100,0%
4	n	130	130
	%	100,0%	100,0%
Total	n	273	273
	%	100,0%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	273

^a = constante, não permitindo análise estatística

III. Parâmetro Histológico B (edema parenquimatoso)

		Parâmetro B	Total
		1	
Grupos	3	n	143
		%	100,0%
	4	n	130
		%	100,0%
Total		n	273
		%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	273

^a = constante, não permitindo análise estatística

IV. Parâmetro Histológico C (hemorragia perivascular)

		Parâmetro C				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	3	n	9	91	27	16	143
		%	6,3%	63,6%	18,9%	11,2%	100,0%
	4	n	17	65	26	22	130
		%	13,1%	50,0%	20,0%	16,9%	100,0%
Total		n	26	156	53	38	273
		%	9,5%	57,1%	19,4%	13,9%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	7,158	3	0,067
Razão de verossimilhança	7,206	3	0,066
Associação linear	0,325	1	0,569
Casos válidos	273		

V. Parâmetro Histológico D (hemorragia parenquimatosa)

		Parâmetro D		Total	
		0	1		
Grupos	3	n	119	24	143
		%	83,2%	16,8%	100,0%
	4	n	113	17	130
		%	86,9%	13,1%	100,0%
Total		n	232	41	273
		%	85,0%	15,0%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,733	1	0,392		
<i>Continuity Correction</i>	0,471	1	0,492		
Razão de verossimilhança	0,737	1	0,391		
Teste exato de Fischer				0,403	0,247
Associação linear	0,730	1	0,393		
Casos válidos	273				

VI. Parâmetro Histológico E (hemossiderina perivascular)

		Parâmetro E		Total	
		0	1		
Grupos	3	n	22	121	143
		%	15,4%	84,6%	100,0%
	4	n	19	111	130
		%	14,6%	85,4%	100,0%
Total		n	41	232	273
		%	15,0%	85,0%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,032 ^a	1	0,859		
<i>Continuity Correction</i>	0,000	1	0,994		
Razão de verossimilhança	0,032	1	0,859		
Teste exato de Fischer				0,867	0,498
Associação linear	0,031	1	0,859		
Casos válidos	0273				

VII. Parâmetro Histológico F (infiltrado inflamatório parenquimatoso)

		Parâmetro F		Total	
		0	1		
Grupos	3	n	141	2	143
		%	98,6%	1,4%	100,0%
	4	n	126	4	130
		%	96,9%	3,1%	100,0%
Total		N	267	6	273
		%	97,8%	2,2%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,892	1	0,345		
<i>Continuity Correction</i>	0,282	1	0,595		
Razão de verossimilhança	0,903	1	0,342		
Teste exato de Fischer				0,429	0,298
Associação linear	0,889	1	0,346		
Casos válidos	273				

VIII. Parâmetro Histológico G (nódulos microgliais)

		Parâmetro G		Total	
		0	1		
Grupos	3	n	142	1	143
		%	99,3%	0,7%	100,0%
	4	n	130	0	130
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Total		n	272	1	273
		%	99,6%	0,4%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,912	1	0,339		
<i>Continuity Correction</i>	0,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	1,297	1	0,255		
Teste exato de Fischer				1,000	0,524
Associação linear	0,909	1	0,340		
Casos válidos	273				

IX. Parâmetro Histológico H (infiltrado inflamatório perivascular)

		Parâmetro H			Total	
		0	1	2		
Grupos	3	n	11	129	3	143
		%	7,7%	90,2%	2,1%	100,0%
	4	n	18	109	3	130
		%	13,8%	83,8%	2,3%	100,0%
Total		n	29	238	6	273
		%	10,6%	87,2%	2,2%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	2,758	2	0,252
Razão de verossimilhança	2,770	2	0,250
Associação linear	1,979	1	0,159
Casos válidos	273		

X. Parâmetro Histológico I (hemorragia meníngea)

		Parâmetro I				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	3	n	14	65	21	10	110
		%	12,7%	59,1%	19,1%	9,1%	100,0%
	4	n	14	63	20	3	100
		%	14,0%	63,0%	20,0%	3,0%	100,0%
Total		n	28	128	41	13	210
		%	13,3%	61,0%	19,5%	6,2%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	3,356	3	0,340
Razão de verossimilhança	3,556	3	0,314
Associação linear	1,515	1	0,218
Casos válidos	210		

XI. Parâmetro Histológico J (infiltrado inflamatório meníngeo)

		Parâmetro J			Total	
		0	1	2		
Grupos	3	n	19	85	6	110
		%	17,3%	77,3%	5,5%	100,0%
	4	n	26	73	1	100
		%	26,0%	73,0%	1,0%	100,0%
Total		n	45	158	7	210
		%	21,4%	75,2%	3,3%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	5,107	2	0,078
Razão de verossimilhança	5,492	2	0,064
Associação linear	4,216	1	0,040
Casos válidos	210		

XII. Parâmetro Histológico K (infiltrado inflamatório periventricular)

		Parâmetro K	Total
		0	
Grupos	3	n	77
		%	100,0%
	4	n	70
		%	100,0%
Total		n	147
		%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	147

^a = constante, não permitindo análise estatística

XIII. Parâmetro Histológico L (alterações eosinofílicas neuronais)

		Parâmetro L	Total
		1	
3	n	132	132
	%	100,0%	100,0%
4	n	120	120
	%	100,0%	100,0%
Total	n	252	252
	%	100,0%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	252

^a = constante, não permitindo
análise estatística

XIV. Parâmetro Histológico M (alterações vasculares crônicas)

		Parâmetro M		Total	
		0	1		
Grupos	3	n	1	142	143
		%	0,7%	99,3%	100,0%
	4	n	0	130	130
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		n	1	272	273
		%	0,4%	99,6%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,912	1	0,339		
<i>Continuity Correction</i>	0,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	1,297	1	0,255		
Teste exato de Fischer				1,000	0,524
Associação linear	0,909	1	0,340		
Casos válidos	273				

ANEXO P - ANÁLISE ESTATÍSTICA, CASOS (G1 + G2) x CONTROLES (G3 + G4)

I. Saída dos testes Qui quadrado e Exato de Fisher (casos x controles) e tabelas de contingências com frequência simples e percentual, porcentagem esta em relação a linha.

	Casos					
	Válidos		Parâmetros nulos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Parâmetro A	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro B	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro C	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro D	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro E	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro F	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro G	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro H	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%
Parâmetro I	590	76,9%	177	23,1%	767	100,0%
Parâmetro J	590	76,9%	177	23,1%	767	100,0%
Parâmetro K	413	53,8%	354	46,2%	767	100,0%
Parâmetro L	708	92,3%	59	7,7%	767	100,0%
Parâmetro M	767	100,0%	0	0,0%	767	100,0%

II. Parâmetro Histológico A (edema perivascular)

		Parâmetro A	Total
		1	
Grupos	1+2	n	494
		%	100,0%
	3+4	n	273
		%	100,0%
Total		n	767
		%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	767

^a = constante, não permitindo
análise estatística

III. Parâmetro Histológico B (edema parenquimatoso)

		Parâmetro B		Total	
		0	1		
Grupos	1+2	n	2	492	494
		%	0,4%	99,6%	100,0%
	3+4	n	0	273	273
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		n	2	765	767
		%	0,3%	99,7%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	1,108	1	0,292		
<i>Continuity Correction</i>	0,098	1	0,754		
Razão de verossimilhança	1,763	1	0,184		
Teste exato de Fischer				0,541	0,415
Associação linear	1,107	1	0,293		
Casos válidos	767				

IV. Parâmetro Histológico C (hemorragia perivascular)

		Parâmetro C				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1+2	n	75	342	63	14	494
		%	15,2%	69,2%	12,8%	2,8%	100,0%
	3+4	n	26	156	53	38	273
		%	9,5%	57,1%	19,4%	13,9%	100,0%
Total	n	101	498	116	52	767	
	%	13,2%	64,9%	15,1%	6,8%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	45,261	3	0,000
Razão de verossimilhança	43,770	3	0,000
Associação linear	39,410	1	0,000
Casos válidos	767		

V. Parâmetro Histológico D (hemorragia parenquimatosa)

		Parâmetro D		Total	
		0	1		
Grupos	1+2	n	462	32	494
		%	93,5%	6,5%	100,0%
	3+4	n	232	41	273
		%	85,0%	15,0%	100,0%
Total	n	694	73	767	
	%	90,5%	9,5%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	14,893	1	0,000		
<i>Continuity Correction</i>	13,918	1	0,000		
Razão de verossimilhança	14,208	1	0,000		
Teste exato de Fischer				0,000	0,000
Associação linear	14,873	1	0,000		
Casos válidos	767				

VI. Parâmetro Histológico E (hemossiderina perivascular)

		Parâmetro E			Total	
		0	1	2		
Grupos	1+2	n	51	440	3	494
		%	10,3%	89,1%	0,6%	100,0%
	3+4	n	41	232	0	273
		%	15,0%	85,0%	0,0%	100,0%
Total		n	92	672	3	767
		%	12,0%	87,6%	0,4%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	5,224	2	,073
Razão de verossimilhança	6,109	2	,047
Associação linear	4,471	1	,034
Casos válidos	767		

VII. Parâmetro Histológico F (infiltrado inflamatório parenquimatoso)

		Parâmetro F		Total	
		0	1		
Grupos	1+2	n	488	6	494
		%	98,8%	1,2%	100,0%
	3+4	n	267	6	273
		%	97,8%	2,2%	100,0%
Total	n	755	12	767	
	%	98,4%	1,6%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	1,104	1	0,293		
<i>Continuity Correction</i>	0,558	1	0,455		
Razão de verossimilhança	1,057	1	0,304		
Teste exato de Fischer				0,364	0,224
Associação linear	1,102	1	0,294		
Casos válidos	767				

VIII. Parâmetro Histológico G (nódulos microgliais)

		Parâmetro G		Total	
		0	1		
Grupos	1+2	n	485	9	494
		%	98,2%	1,8%	100,0%
	3+4	n	272	1	273
		%	99,6%	0,4%	100,0%
Total	n	757	10	767	
	%	98,7%	1,3%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	2,895	1	0,089		
<i>Continuity Correction</i>	1,874	1	0,171		
Razão de verossimilhança	3,521	1	0,061		
Teste exato de Fischer				0,107	0,079
Associação linear	2,891	1	0,089		
Casos válidos	767				

IX. Parâmetro Histológico H (infiltrado inflamatório perivascular)

		Parâmetro H				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1+2	n	9	466	17	2	494
		%	1,8%	94,3%	3,4%	0,4%	100,0%
	3+4	n	29	238	6	0	273
		%	10,6%	87,2%	2,2%	0,0%	100,0%
Total		n	38	704	23	2	767
		%	5,0%	91,8%	3,0%	0,3%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	30,481	3	0,000
Razão de verossimilhança	29,930	3	0,000
Associação linear	23,049	1	0,000
Casos válidos	767		

X. Parâmetro Histológico I (hemorragia meníngea)

		Parâmetro I				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1+2	n	31	291	54	4	380
		%	8,2%	76,6%	14,2%	1,1%	100,0%
	3+4	n	28	128	41	13	210
		%	13,3%	61,0%	19,5%	6,2%	100,0%
Total	n	59	419	95	17	590	
	%	10,0%	71,0%	16,1%	2,9%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	23,036	3	0,000
Razão de verossimilhança	22,385	3	0,000
Associação linear	4,043	1	0,044
Casos válidos	590		

XI. Parâmetro Histológico J (infiltrado inflamatório meníngeo)

		Parâmetro J				Total	
		0	1	2	3		
Grupos	1+2	n	72	300	7	1	380
		%	18,9%	78,9%	1,8%	0,3%	100,0%
	3+4	n	45	158	7	0	210
		%	21,4%	75,2%	3,3%	0,0%	100,0%
Total	n	117	458	14	1	590	
	%	19,8%	77,6%	2,4%	0,2%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	2,480	3	0,479
Razão de verossimilhança	2,749	3	0,432
Associação linear	0,156	1	0,693
Casos válidos	590		

XII. Parâmetro Histológico K (infiltrado inflamatório periventricular)

		Parâmetro K		Total	
		0	1		
Grupos	1+2	n	264	2	266
		%	99,2%	0,8%	100,0%
	3+4	n	147	0	147
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Total	n	411	2	413	
	%	99,5%	0,5%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	1,111	1	0,292		
<i>Continuity Correction</i>	0,098	1	0,754		
Razão de verossimilhança	1,765	1	0,184		
Teste exato de Fischer				0,540	0,414
Associação linear	1,108	1	0,293		
Casos válidos	413				

XIII. Parâmetro Histológico L (alterações eosinofílicas neuronais)

		Parâmetro L	Total
		1	
Grupos	1+2	n	456
		%	100,0%
	3+4	n	252
		%	100,0%
Total		n	708
		%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Value
Pearson χ^2	. ^a
Casos válidos	708

^a = constante, não permitindo análise estatística.

XIV. Parâmetro Histológico M (alterações vasculares crônicas)

		Parâmetro M		Total	
		0	1		
Grupos	1+2	n	4	490	494
		%	0,8%	99,2%	100,0%
	3+4	n	1	272	273
		%	0,4%	99,6%	100,0%
Total	n	5	762	767	
	%	0,7%	99,3%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,534	1	0,465		
<i>Continuity Correction</i>	0,069	1	0,793		
Razão de verossimilhança	0,585	1	0,444		
Teste exato de Fischer				0,660	0,417
Associação linear	0,533	1	0,465		
Casos válidos	767				

ANEXO Q - ANÁLISE ESTATÍSTICA, ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO
CD4/CD8/CD20/CD68

Tabela A – Intervalos de confiança das medias, em relação aos marcadores imunohistoquímicos e compartimentos com diferenças estatisticamente significantes entre casos e controles

		Média	Erro Padrão	Intervalo de confiança (95%) da media	
				Mínimo	Máximo
CD68 Parênquima	Casos	92,93	5,940	80,19	105,67
	Controles	79,15	2,826	73,33	84,97
	Total	84,20	2,964	78,20	90,19
CD8 Perivascular	Casos	27,73	1,980	23,49	31,98
	Controles	39,81	4,226	31,10	48,51
	Total	35,39	2,903	29,52	41,26
CD20 Perivascular	Casos	2,87	0,456	1,89	3,85
	Controles	1,77	0,268	1,22	2,32
	Total	2,17	0,249	1,67	2,67

Tabela B – Análise estatística, por compartimento e marcador imunohistoquímico

Variáveis	Grupos	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	Erro padrão
CD68 Perivascular	Casos	15	34	90	52,00	56,67	16,577	4,280
	Controles	26	30	74	47,00	48,96	13,519	2,651
	Total	41	30	90	51,00	51,78	14,984	2,340
CD68 Parenquima	Casos	15	46	122	99,00	92,93	23,005	5,940
	Controles	26	50	112	81,50	79,15	14,410	2,826
	Total	41	46	122	85,00	84,20	18,978	2,964
CD68 Meninges	Casos	15	0	92	36,00	38,93	37,095	9,578
	Controles	26	0	105	23,50	30,42	28,943	5,676
	Total	41	0	105	25,00	33,54	31,975	4,994
CD4 Perivascular	Casos	15	6	34	18,00	19,67	7,816	2,018
	Controles	26	10	56	24,50	25,92	11,468	2,249
	Total	41	6	56	22,00	23,63	10,625	1,659
CD4 Parenquima	Casos	15	0	12	2,00	2,60	2,874	0,742
	Controles	26	0	3	2,00	1,69	0,788	0,155
	Total	41	0	12	2,00	2,02	1,864	0,291
CD4 Meninges	Casos	15	0	40	18,00	16,73	15,664	4,044
	Controles	26	0	60	15,50	17,65	16,776	3,290
	Total	41	0	60	17,00	17,32	16,186	2,528
CD8 Perivascular	Casos	15	11	39	27,00	27,73	7,667	1,980
	Controles	26	14	97	34,50	39,81	21,548	4,226
	Total	41	11	97	32,00	35,39	18,586	2,903
CD8 Parenquima	Casos	15	1	36	4,00	7,40	11,179	2,886
	Controles	26	0	7	2,50	2,85	1,848	0,362
	Total	41	0	36	3,00	4,51	7,128	1,113
CD 8 Meninges	Casos	15	0	38	15,00	15,00	14,198	3,666
	Controles	26	0	47	12,50	14,50	13,972	2,740
	Total	41	0	47	13,00	14,68	13,879	2,168
CD20 Perivascular	Casos	15	1	7	2,00	2,87	1,767	0,456
	Controles	26	0	5	2,00	1,77	1,366	0,268
	Total	41	0	7	2,00	2,17	1,595	0,249
CD20 Parenquima	Casos	15	0	1	0,00	0,07	0,258	0,067
	Controles	26	0	1	0,00	0,04	0,196	0,038
	Total	41	0	1	0,00	0,05	0,218	0,034
CD20 Meninges	Casos	15	0	5	0,00	1,40	1,957	0,505
	Controles	26	0	4	0,00	0,35	0,892	0,175
	Total	41	0	5	0,00	0,73	1,450	0,226

Gráfico A – Intervalos de confiança, CD68 em parênquima, casos x controles

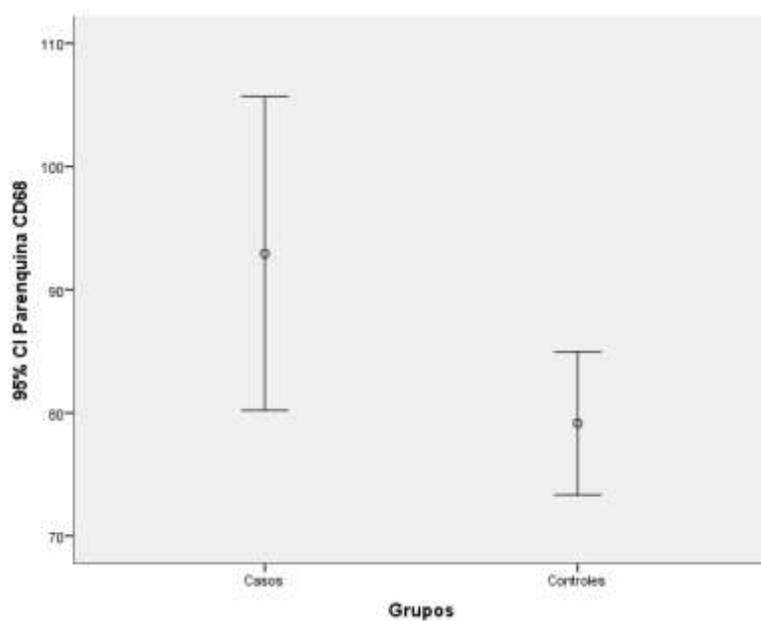


Gráfico B – Intervalos de confiança, CD68 perivascular, casos x controles

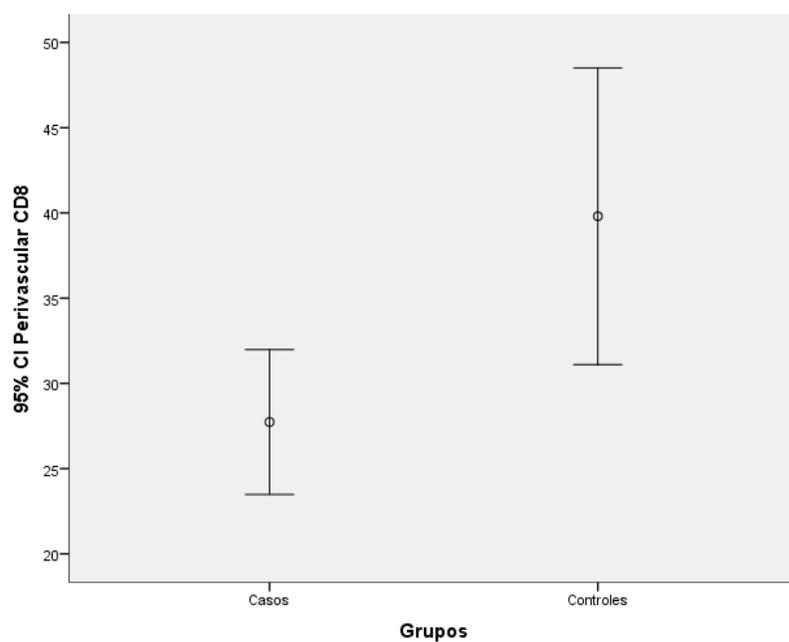


Gráfico C – Intervalos de confiança, CD20 perivascular, casos x controles

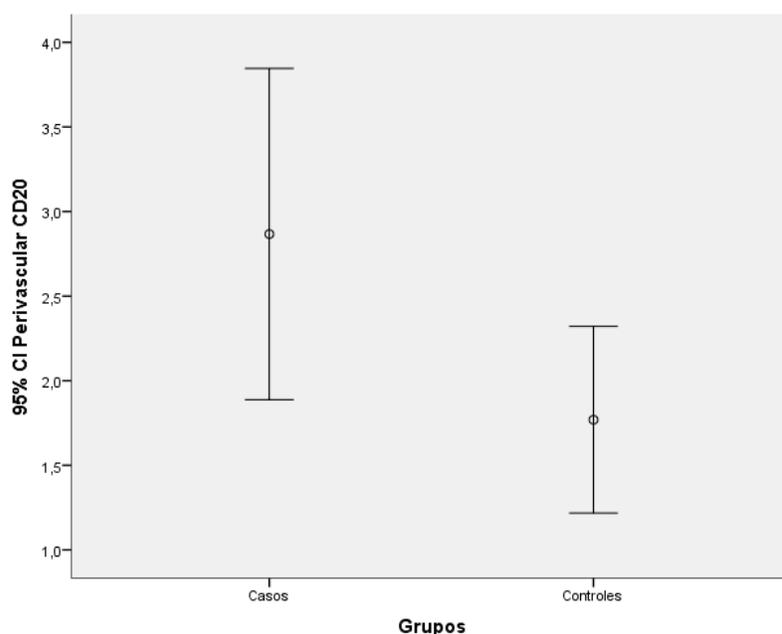


Tabela C - Teste não paramétrico (Mann-Whitney)

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2- tailed)	Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]
CD68 Perivascular	147,000	498,000	-1,300	0,194	0,201
CD68 Parênquima	111,000	462,000	-2,275	0,023	0,023
CD68 Meninges	179,000	530,000	-0,437	0,662	0,678
CD4 Perivascular	133,500	253,500	-1,667	0,096	0,096
CD4 Parênquima	173,000	524,000	-0,631	0,528	0,565
CD4 Meninges	189,000	309,000	-0,165	0,869	0,883
CD8 Perivascular	137,500	257,500	-1,559	0,119	0,121
CD8 Parênquima	152,000	503,000	-1,181	0,237	0,253
CD8 Meninges	194,500	545,500	-0,014	0,989	0,989
CD20 Perivascular	122,500	473,500	-2,021	0,043	0,049
CD20 Parênquima	189,500	540,500	-0,399	0,690	0,883
CD20 Meninges	144,000	495,000	-1,771	0,077	0,174

Gráfico D – Distribuição de valores (medianas), CD68 em parênquima, casos x controles

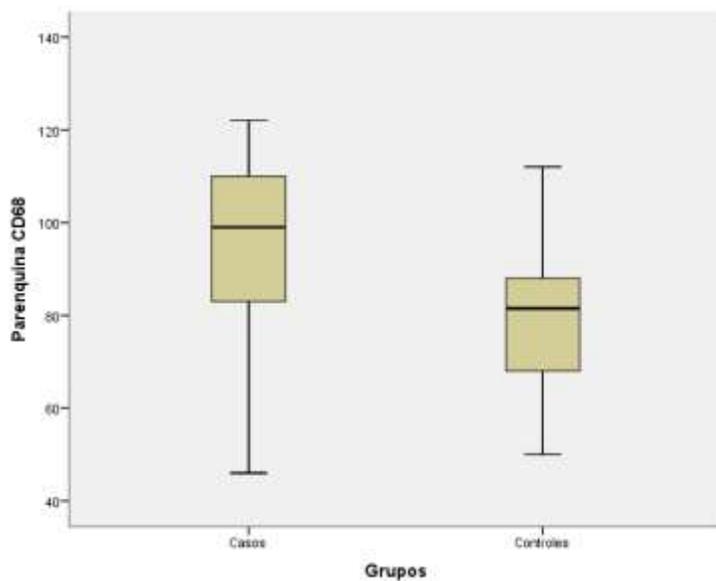
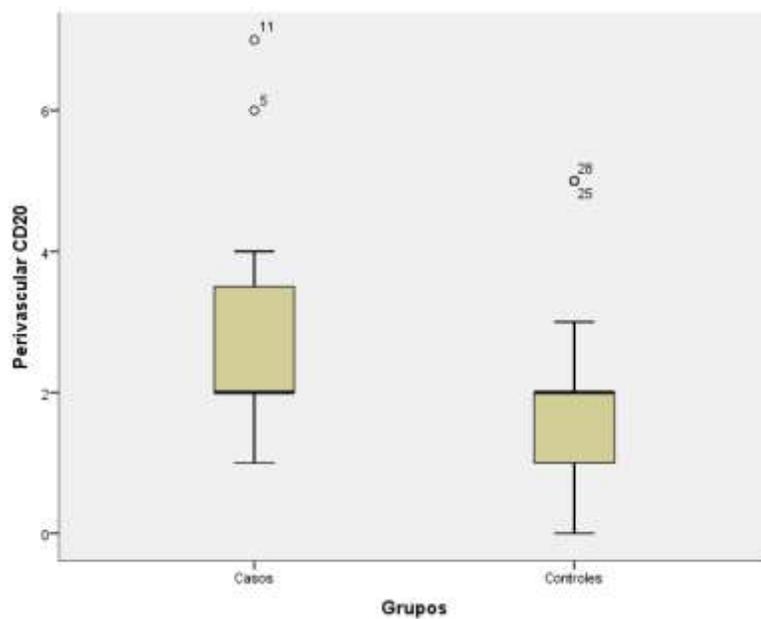


Gráfico E – Distribuição de valores (medianas), CD20 perivascular, casos x controles



ANEXO R - ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO, IL-1 β e TNF- α

I – Avaliação quantitativa

Identif.	Am.	IL-1 β	TNF- α	Identif.	Am.	IL-1 β	TNF- α
3	I	2	1	2	C	0	0
5	H	0	1	2	G	0	0
6	D	0	0	2	N	0	1
6	J	1	0	2	P	0	1
13	K	1	2	2	T	0	2
13	M	1	1	3	O	0	0
15	O	0	0	3	E	0	1
15	R	0	2	3	D	0	1
15	G	0	1	5	R	0	0
19	D	0	0	7	R	0	2
20	K	2	0	8	T	0	2
29	D	0	0	8	K	2	1
29	L	3	0	10	D	2	0
29	I	0	0	11	D	1	0
37	C	0	0	11	P	2	0
				11	V	1	0
				15	M	2	1
				16	O	0	1
				17	A	4	0
				18	C	2	0
				19	U	0	2
				19	H	0	1
				20	L	0	0
				21	E	0	0
				21	O	0	0
				21	L	0	0

Legenda: Identif. = identificador; Am = amostra.

II - Distribuição das variáveis IL-1 β e TNF- α , com suas categorias, respectivamente nas tabelas A e B

Tabela A - Distribuição de positividade para IL-1 β

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
0	27	65,9	65,9
1	5	12,2	78,0
2	7	17,1	95,1
3	1	2,4	97,6
4	1	2,4	100,0
Total	41	100,0	

Tabela B – Distribuição de positividade para TNF- α

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
0	22	53,7	53,7
1	13	31,7	85,4
2	6	14,6	100,0
Total	41	100,0	

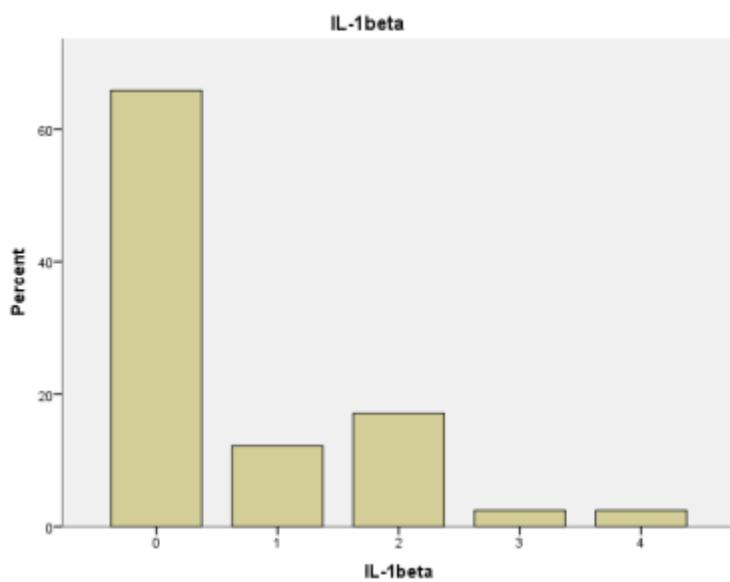
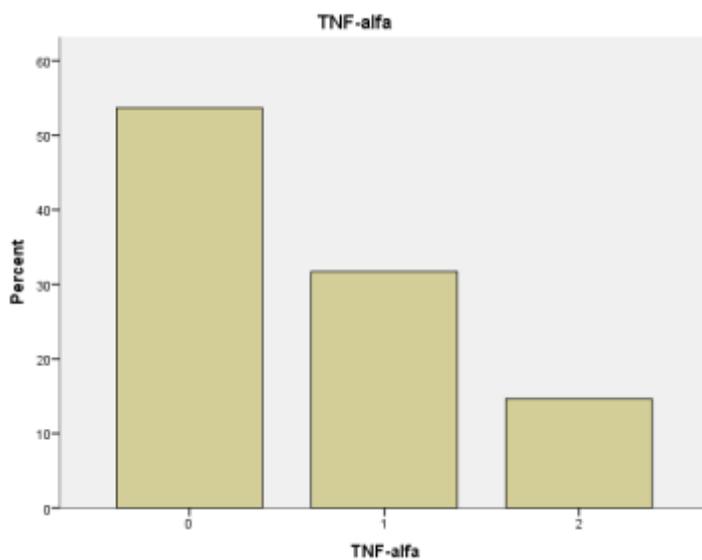
Gráfico A - Distribuição de positividade para IL-1 β Gráfico B - Distribuição de positividade para TNF- α 

Tabela C – IL-1 β x grupo

		IL-1 β					Total
		0	1	2	3	4	
Grupo 1	n	18	2	5	0	1	26
	%	43,9%	4,9%	12,2%	0,0%	2,4%	63,4%
Grupo 2	n	9	3	2	1	0	15
	%	22,0%	7,3%	4,9%	2,4%	0,0%	36,6%
Total	n	27	5	7	1	1	41
	%	65,9%	12,2%	17,1%	2,4%	2,4%	100,0%

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	3,809	4	0,433
Razão de verossimilhança	4,373	4	0,358
Associação linear	0,024	1	0,877
Casos válidos	41		

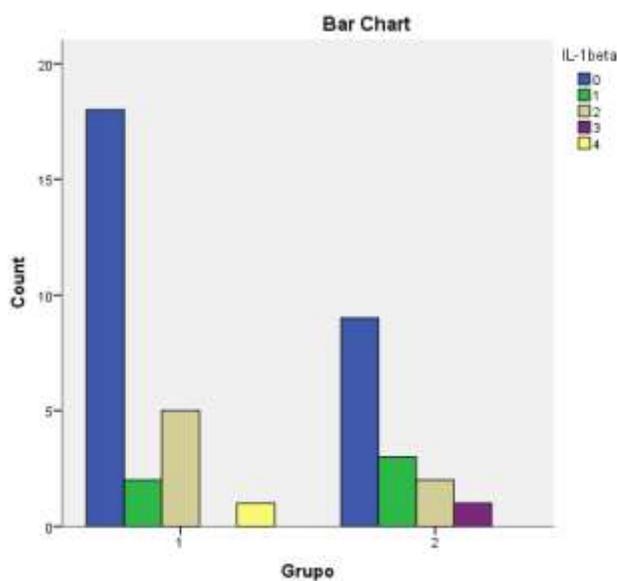
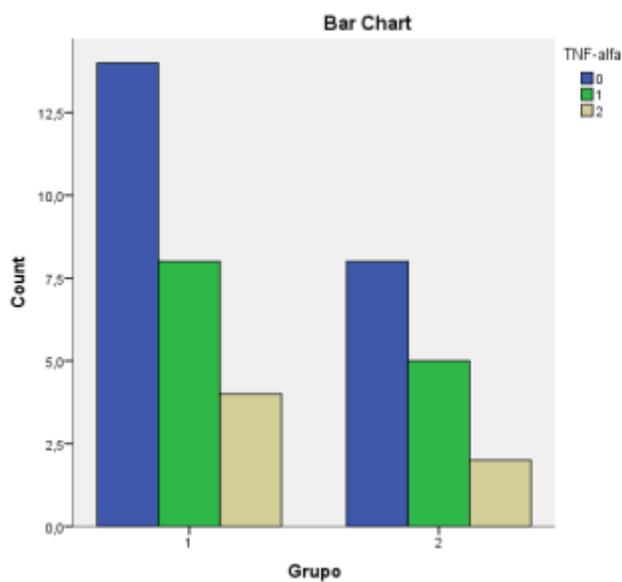
Gráfico C - IL-1 β x grupos

Tabela D – TNF- α x grupo

		TNF- α			Total	
		0	1	2		
Grupo	1	n	14	8	4	26
		%	34,1%	19,5%	9,8%	63,4%
	2	n	8	5	2	15
		%	19,5%	12,2%	4,9%	36,6%
Total	n	22	13	6	41	
	%	53,7%	31,7%	14,6%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson χ^2	0,048	2	0,977
Razão de verossimilhança	0,048	2	0,976
Associação linear	0,004	1	0,949
Casos válidos	41		

Gráfico D – TNF- α x grupos

As tabelas e gráficos C e D apresentam o cruzamento das variáveis categóricas “IL-1 β ” e “TNF- α ” versus grupo. Nota-se que existem muitas caselas com valores baixos dentro da tabela, prejudicando o teste aplicado (Qui-quadrado), o qual aponta que uma das suposições não está satisfeita – 8 caselas tem o $n < 5$.

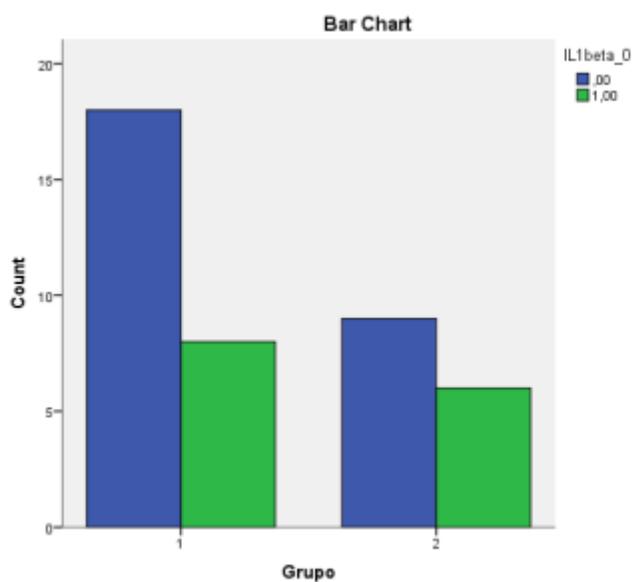
Para aplicação de um teste viável (teste Exato de Fischer) foi feita alteração nas categorias das variáveis “IL-1 β ” e “TNF- α ”, alterando para categorias: 0 e 1, agrupando todos das categorias acima de 1 e deixando os das categorias 0. Nota-se nas tabelas E e F que o teste Exato de Fischer está viável, porém não apresentou diferenças entre os grupos, sendo que os níveis descritivos foram acima de 5%.

Tabela E – IL-1 β x grupos

		IL-1 β		Total	
		0,00	1,00		
Grupo	1	n	18	8	26
		%	43,9%	19,5%	63,4%
	2	n	9	6	15
		%	22,0%	14,6%	36,6%
Total	n	27	14	41	
	%	65,9%	34,1%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,360	1	0,548		
<i>Continuity Correction</i>	0,067	1	0,796		
Razão de verossimilhança	0,357	1	0,550		
Teste exato de Fischer				0,734	0,395
Associação linear	0,352	1	0,553		
Casos válidos	41				

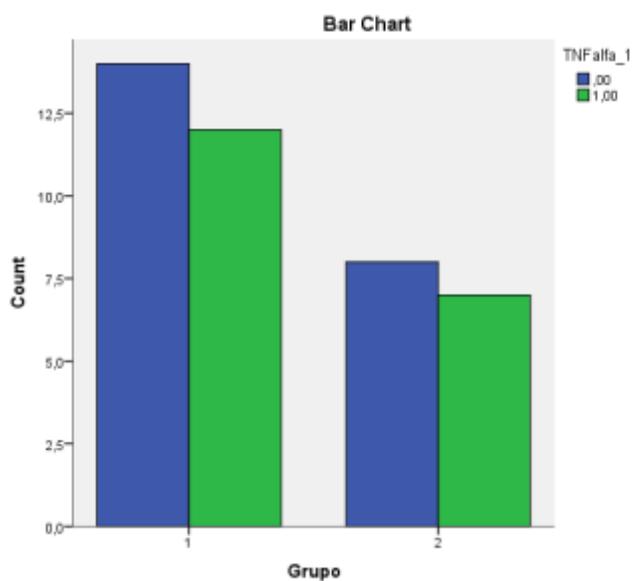
Gráfico E – IL-1 β x gruposTabela F – TNF- α x grupos

		TNF- α		Total	
		0,00	1,00		
Grupo	1	n	14	12	26
		%	34,1%	29,3%	63,4%
2	n	8	7	15	
	%	19,5%	17,1%	36,6%	
Total	n	22	19	41	
	%	53,7%	46,3%	100,0%	

Teste Qui-quadrado

	Valor	dif	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson χ^2	0,001	1	0,975		
<i>Continuity Correction</i>	0,000	1	1,000		
Razão de verossimilhança	0,001	1	0,975		
Teste exato de Fischer				1,000	0,614
Associação linear	0,001	1	0,975		
Casos válidos	41				

Gráfico F – TNF- α x grupos



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 Referências

1. JONES, E. M. M.; WILSON, D. C. Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 46, n. 5, p. 653, 1972.
2. EKENNA, O. et al. Epidemic yellow fever in Borno State of Nigeria: characterization of hospitalized patients. **West African journal of medicine**, v. 29, n. 2, 2010.
3. KWAGONZA, L. et al. Outbreak of yellow fever in central and southwestern Uganda, February–May 2016. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 548, 2018.
4. ALHAKIMI, H. A. et al. Epidemiological, clinical and entomological characteristics of yellow fever outbreak in Darfur 2012. **AIMS public health**, v. 2, n. 1, p. 132, 2015.
5. PAULES, C. I.; FAUCI, A. S. Yellow fever—once again on the radar screen in the Americas. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 15, p. 1397-1399, 2017.
6. BARRETT, A. D. T. The reemergence of yellow fever. **Science**, v. 361, n. 6405, p. 847-848, 2018.
7. FARIA, N. R. et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science**, v. 361, n. 6405, p. 894-899, 2018.
8. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update: Yellow Fever. 6 March 2019**. PAHO/WHO, 2019. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics%26view%3Drdmore%26cid%3D2194%26Itemid%3D40784%26lang%3Den. Acesso em: 11 Jan 2020.
9. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update: Yellow Fever. 18 March 2018**. PAHO/WHO, 2018. Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14207:20-march-2018-yellow-fever-epidemiological-update&Itemid=42346&lang=en. Acesso em: 11 Jan 2020.
10. START, R. D. et al. Clinical necropsy rates during the 1980s: the continued decline. **The Journal of pathology**, v. 171, n. 1, p. 63-66, 1993.
11. SANNER, M. A. In perspective of the declining autopsy rate. Attitudes of the public. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 118, n. 9, p. 878-883, 1994.
12. LOUGHREY, M. B.; MCCLUGGAGE, W. G.; TONER, P. G. The declining autopsy rate and clinicians' attitudes. **The Ulster medical journal**, v. 69, n. 2, p. 83, 2000.
13. O'GRADY, G. Death of the teaching autopsy. **Bmj**, v. 327, n. 7418, p. 802-803, 2003.

14. GARDNER, C. L.; RYMAN, K. D. Yellow fever: a reemerging threat. **Clinics in laboratory medicine**, v. 30, n. 1, p. 237-260, 2010.
15. LASNET, A. **African Conference of the Yellow Fever Dakar**. Imprimerie Militaire Universelle L. Fournier. Paris, 1929.
16. MONATH, T. P.; BARRETT, A. D. T. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. **Advances in virus research**, v. 60, p. 343-397, 2003.
17. LIU, C. T.; GRIFFIN, M. J. Changes in body fluid compartments, tissue water and electrolyte distribution, and lipid concentrations in rhesus macaques with yellow fever. **Am J Vet Res.** 1982 Nov;43(11):2013-8.
18. SELLARDS, A. W. The behavior of the virus of yellow fever in monkeys and mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 17, n. 6, p. 339, 1931.
19. JAKOB, A. Über die Veränderungen im Zentralnervensystem bei Gelbfieber. **Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde**, v. 111, n. 1-6, p. 111-116, 1929.
20. STEVENSON, L. D. Pathologic Changes in the Nervous System in Yellow Fever. **Arch. Pathol.**, v. 27, n. 2, 1939.
21. THEILER, M. Studies on the action of yellow fever virus in mice. **Ann Trop Med PH.**, v. 24, n. 2, p. 249-272, 1930.
22. BARRETT, A. D. T.; GOULD, E. A. Comparison of neurovirulence of different strains of yellow fever virus in mice. **Journal of general virology**, v. 67, n. 4, p. 631-637, 1986.
23. GÓMEZ, M. M. et al. Genomic and structural features of the yellow fever virus from the 2016-2017 Brazilian outbreak. **BioRxiv**, p. 179481, 2017.
24. FISCHER, C. et al. Lineage-specific real-time RT-PCR for yellow fever virus outbreak surveillance, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 11, p. 1867, 2017.
25. DELATORRE, E. et al. Distinct YFV lineages co-circulated in the Central-Western and Southeastern Brazilian regions from 2015 to 2018. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1079, 2019.
26. VASCONCELOS, P. F. C et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. **The Lancet**, v. 358, n. 9276, p. 91-97, 2001.
27. THOMAS, R. E. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease: current perspectives. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 3345, 2016.

28. LANGMUIR, A. D. Fatal viral encephalitis following 17 D yellow fever vaccine inoculation. **Public health service US Department of health education and welfare. JAMA**, v. 198, p. 203-4, 1966.
29. BARRAUX, A. MONTEL, E., BORDES, L. Encéphalomyélite disséminée a forme subaiguë et vaccination anti-amarile. **Marseille-Méd**, v. 1, p. 755-759, 1936.
30. GERIN, M. et al. YEL-AND meningoencephalitis in a 4-year-old boy consecutive to a yellow-fever vaccine. **Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie**, v. 21, n. 4, p. 384-387, 2014.
31. DE MENEZES MARTINS, R. et al. Adverse events following yellow fever immunization: report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. **Vaccine**, v. 32, n. 49, p. 6676-6682, 2014.
32. LUETHY, L. N. et al. Comparison of three neurotropic viruses reveals differences in viral dissemination to the central nervous system. **Virology**, v. 487, p. 1-10, 2016.
33. MCMAHON, A. W. et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. **Vaccine**, v. 25, n. 10, p. 1727-1734, 2007.
34. KENGSAKUL, K.; SATHIRAPONGSASUTI, K.; PUNYAGUPTA, S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. **Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet**, v. 85, n. 1, p. 131-134, 2002.
35. LIU, T.; CHAMBERS, T. J. Yellow fever virus encephalitis: properties of the brain-associated T-cell response during virus clearance in normal and gamma interferon-deficient mice and requirement for CD4+ lymphocytes. **Journal of virology**, v. 75, n. 5, p. 2107-2118, 2001.
36. MOENCH, Th R.; GRIFFIN, D. E. Immunocytochemical identification and quantitation of the mononuclear cells in the cerebrospinal fluid, meninges, and brain during acute viral meningoencephalitis. **The Journal of experimental medicine**, v. 159, n. 1, p. 77-88, 1984.
37. SCHNEIDER-SCHAULIES, J. et al. Establishment and control of viral infections of the nervous system. **Immunology of the nervous system. Oxford University Press, New York, NY**, p. 576-610, 1997.
38. SCHLESINGER, J. J.; FOLTZER, M.; CHAPMAN, S.. The Fc portion of antibody to yellow fever virus NS1 is a determinant of protection against YF encephalitis in mice. **Virology**, v. 192, n. 1, p. 132-141, 1993.
39. KOYUNCU, O. O.; HOGUE, I. B.; ENQUIST, L. W. Virus infections in the nervous system. **Cell host & microbe**, v. 13, n. 4, p. 379-393, 2013.

40. KLEINERT, R. D. V et al. Yellow fever: Integrating current knowledge with technological innovations to identify strategies for controlling a re-emerging virus. **Viruses**, v. 11, n. 10, p. 960, 2019.
41. TER MEULEN, J. et al. Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever. **The Journal of infectious diseases**, v. 190, n. 10, p. 1821-1827, 2004.
42. HACKER, U. T. et al. In vivo synthesis of tumor necrosis factor- α in healthy humans after live yellow fever vaccination. **The Journal of infectious diseases**, v. 177, n. 3, p. 774-778, 1998.
43. PETERS, C. J.; ZAKI, S. R. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. **Critical care medicine**, v. 30, n. 5, p. S268-S273, 2002.
44. BRAY, M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. **Current opinion in immunology**, v. 17, n. 4, p. 399-403, 2005.
45. LOVE, S. et al. (Ed.). **Greenfield's Neuropathology-Two Volume Set**. CRC Press, 2015.
46. NOREMBERG, M. D.; RAO, K. V. R.; JAYAKUMAR, A. R. Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling. **Metabolic brain disease**, v. 20, n. 4, p. 303-318, 2005.
47. CHAUDHRY, N.; DUGGAL, A. K. Sepsis associated encephalopathy. **Advances in medicine**, v. 2014, 2014.
48. YOUNG, G. B. et al. The encephalopathy associated with septic illness. **Clinical and investigative medicine. Medecine Clinique et Experimentale**, v. 13, n. 6, p. 297-304, 1990.
49. KREGER, B. E. et al. Gram-negative bacteremia. **The American Journal of Medicine**, vol.68, no.3, pp.332-343, 1980.
50. JACKSON, A. C. et al. The encephalopathy of sepsis. **Canadian journal of neurological sciences**, v. 12, n. 4, p. 303-307, 1985.
51. YOUNG, G. B. et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 9, n. 1, p. 145-152, 1992.
52. SPRUNG, C. L. et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. **Critical care medicine**, v. 18, n. 8, p. 801-806, 1990.
53. BLECK, T. P. et al. Neurologic complications of critical medical illnesses. **Critical care medicine**, v. 21, n. 1, p. 98-103, 1993.

54. ZHANG, L. N. et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011. **Chinese Medical Journal**, v. 125, n. 5, p. 828-831, 2012.
55. BONE, R. C. et al. Definitions of sepsis and multiple organ failure. **Critical Care Medicine**, vol. 20, no. 6, pp. 724–726, 1992.
56. FLIERL, M. A. et al. Pathophysiology of septic encephalopathy-an unsolved puzzle. **Critical Care**, v. 14, n. 3, p. 165, 2010.
57. ZHAN, R. Z.; FUJIWARA, N.; SHIMOJI, K. Regionally different elevation of intracellular free calcium in hippocampus of septic rat brain. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 6, n. 4, p. 293-297, 1996.
58. ALEXANDER, J. J. et al. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. **Neurochemistry international**, v. 52, n. 3, p. 447-456, 2008.
59. SINGER, I. I. et al. The interleukin-1 beta-converting enzyme (ICE) is localized on the external cell surface membranes and in the cytoplasmic ground substance of human monocytes by immunoelectron microscopy. **The Journal of experimental medicine**, v. 182, n. 5, p. 1447-1459, 1995.
60. FONG, Y. et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. **The Journal of experimental medicine**, v. 170, n. 5, p. 1627-1633, 1989.
61. SHARSHAR, T, et al. The neuropathology of septic shock. **Brain pathology**, v. 14, n. 1, p. 21-33, 2004.
62. ADRIE, C. et al. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? **Current opinion in critical care**, v. 10, n. 3, p. 208-212, 2004.
63. NEUMAR, R. W. et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and Prognostication a consensus statement from the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care ... **Circulation**, v. 118, n. 23, p. 2452-2483, 2008.
64. DUARTE-NETO, A. N. et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. **Histopathology**, v. 75, n. 5, p. 638-648, 2019.
65. LUDWIG, J. Principles of autopsy techniques, immediate and restricted autopsies, and other special procedures. In: **Handbook of Autopsy Practice**. Humana Press, Totowa, NJ, 2002. p. 3-6.

66. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Febre Amarela: Guia para Profissionais de Saúde**. MS, 2018. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>. Acesso em 11 Jan 2020.
67. FIGUEIREDO, P. O. et al. Detection and molecular characterization of yellow fever virus, 2017, Brazil. **EcoHealth**, v. 15, n. 4, p. 864-870, 2018.
68. MARINHO, P. E. S et al. Wild-type yellow fever virus RNA in cerebrospinal fluid of child. **Emerging infectious diseases**, v. 25, n. 8, p. 1567, 2019.
69. HUTCHINS, G. M. et al. Practice guidelines for autopsy pathology: autopsy reporting. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 123, n. 11, p. 1085-1092, 1999.
70. SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.
71. SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 775-787, 2016.
72. THE HUMAN PROTEIN ATLAS. Disponível em <http://proteinatlas.org>. Acesso em: 02 Fev 2020.
73. OPAL, S. M.; VAN DER POLL, T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. **Journal of internal medicine**, v. 277, n. 3, p. 277-293, 2015.
74. OSTROWSKI, S. R. et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 191, 2015.
75. JOHANSEN, M. E. et al. Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. In: **Seminars in thrombosis and hemostasis**. Thieme Medical Publishers, 2015. p. 016-025.
76. KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K.; DEBIASI, R. L.; TYLER, K. L. Polymerase chain reaction as a diagnostic adjunct in herpesvirus infections of the nervous system. **Brain Pathology**, v. 11, n. 4, p. 452-464, 2001.
77. CINQUE, P. et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of the central nervous system in HIV-infected patients. **AIDS (London, England)**, v. 10, n. 9, p. 951-958, 1996.

78. DE FILIPPIS, A. M. B. et al. Outbreak of jaundice and hemorrhagic fever in the Southeast of Brazil in 2001: detection and molecular characterization of yellow fever virus. **Journal of medical virology**, v. 68, n. 4, p. 620-627, 2002.
79. JOHANSSON, P. I.; OSTROWSKI, S. R. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. **Medical hypotheses**, v. 75, n. 6, p. 564-567, 2010.
80. FAUST, Saul N. et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 6, p. 408-416, 2001.
81. JOHANSSON, P.; STENSBALLE, J.; OSTROWSKI, S. R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness-a unifying pathophysiologic mechanism. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 25, 2017.