

MENINGITES

MENINGITE BACTERIANA

Introdução:

- Antes do século XX, 95% dos pacientes com meningite bacteriana morriam. Os sobreviventes sofriam com importantes seqüelas neurológicas. Até então as meningites eram tratadas com arsênico, bismuto, drenagem líquórica, entre outros recursos empíricos.
- Será nas décadas de 30 e 40 do século XX que, com a descoberta da sulfa e da penicilina, ocorrerá uma revolução no tratamento da meningite bacteriana, sendo que a introdução na década de 50 da estreptomicina ampliará ainda mais as chances de um tratamento eficaz.

Fisiopatologia:

Distinguem-se as seguintes etapas no processo infeccioso que culminará com a meningite:

- 1º. Colonização da orofaringe (IgA secretória + movimentos ciliares).
- 2º. Secreção de IgA protease + lesão das células epiteliais ciliadas.
- 3º. A bactéria atravessa a mucosa (a invasão da mucosa aumenta durante os meses frios porque as estações secas apresentam menor umidade, o que dificulta a função respiratória, pois as infecções virais respiratórias aumentam com a conseqüente lesão epitelial respiratória).
- 4º. A bactéria atinge a corrente sanguínea, causando bacteremia.
- 5º. Em recém nascidos a entrada das bactérias no SNC é pelo plexo coróide. Em adultos não se sabe.
- 6º. O SNC é um santuário para as bactérias (anticorpos LCR/anticorpos séricos = 1/200 + ↓ 5 leucócitos/mm³ + baixos níveis de atividade opsonica mediada por complementos).
- 7º. Polímeros do ácido teicóico (BG+) e endotoxinas - lipopolissacarídeos (BG-) são liberados pelas bactérias mortas, causando inflamação.
- 8º. Os componentes liberados da parede bacteriana estimulam macrófagos, micróglia e astrócitos a liberar citoquinas.
- 9º. As citoquinas + interleucina-1 + TNF abrem a barreira hemato-encefálica e induzem resposta inflamatória.
- 10º. Polimorfonucleares invadem o LCR + ↑ proteína LCR + ↓ glicose.
- 11º. As alterações inflamatórias são inadequadas para eliminar as bactérias do espaço subaracnóideo, podendo ocorrer lesão neurológica em decorrência desta mesma inflamação.

Diagnóstico:

- Considerando-se apenas adultos imunocompetentes, são três os agentes etiológicos principais nas meningites bacterianas: *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (principalmente em surtos epidêmicos) e *Haemophilus influenzae* (principalmente em crianças e idosos).
- O exame tomográfico em pacientes com meningite deve ser solicitado nos casos em que haja suspeita de hipertensão intracraniano e na pesquisa de focos infecciosos parameningeos (ex: abscesso cerebral, empiema subdural, sinusiopatias, otomastoidites, encefalites, entre outras), devendo preferentemente ser realizado com uso de contraste.
- O estudo líquórico é essencial. Caso a leucometria do líquido possua uma apresentação inicial linfocitária, deve o mesmo ser repetido em 12 a 24 horas, pois considera-se aqui a possibilidade de "viragem" do padrão celular nas meningites bacterianas. Caso o líquido permaneça com predomínio linfocitário, provavelmente trata-se de outro tipo de meningite, que não a bacteriana. É fundamental que sempre seja realizada a bacterioscopia, cultura e antibiograma do LCR, bem como pesquisa de fungos e BAAR.

- Em idosos e imunossuprimidos pode ocorrer tão somente alteração comportamental na vigência de uma meningite bacteriana, sem outras evidências de um síndrome infeccioso típico ou de outras alterações neurológicas.

Tratamento:

- A taxa de resistência geral a penicilina pelos pneumococos é alta na América Latina (66% contra 35% nos EUA), o que sugere que o tratamento empírico deste agente não deve ser feito com penicilina ou com os seus derivados. As drogas alternativas são cefalosporinas de 3º geração: ceftriaxona (1 a 2g a cada 12 horas) ou cefotaxime (2 a 3g a cada 6 horas). Se MIC > 2 µg/ml usar vancomicina (500mg 6/6h) com ou sem rifampicina associada.
- Em relação a *N. meningitidis* os três sorotipos principais (A, B e C) são suscetíveis à penicilina, utilizando-se 18 a 24.000.000 UI/dia, divididos em oito aplicações ou em infusão contínua. As cefalosporinas de terceira geração são drogas alternativas.
- Cepas de *H. influenzae*, principalmente as do tipo B encapsulado, que são responsáveis pela maioria dos casos de meningite, são frequentemente resistentes a ampicilina, pela ação de betalactamases. São entretanto sensíveis a várias drogas, incluindo cefalosporinas de 3º geração, cefalosporinas de 2º geração (cefuroxime) e a associação de ácido clavulâmico e amoxicilina.
- É aconselhável repetir o estudo do líquido após 48 a 72 horas do início do tratamento, principalmente se não houver melhora clínica com a instituição da antibioticoterapia.
- Considere que o tempo de tratamento para meningites meningocócicas é de 7 a 10 dias. Para meningites por *H. influenzae* e *S. Pneumoniae* recomenda-se em média 14 dias.
- O uso de corticoterapia sistêmica é controverso. Até o momento as evidências demonstram que o uso de corticóide previne seqüelas neurológicas, principalmente surdez, em crianças.

TRATAMENTO DAS MENINGITES BACTERIANAS CONFORME A CULTURA E ANTIBIOGRAMA

	Droga de escolha	Drogas alternativas
<i>S. pneumoniae</i> (MIC < 0,1 para penicilina)	Penicilina Cristalina 18 a 24.000.000 UI/dia em 8 tomadas	Ampicilina, cefalosporinas de 3º geração, Vancomicina
<i>S. pneumoniae</i> (MIC > 0,1 para penicilina)	Ceftriaxone 1 a 2g a cada 12 h ou Cefotaxime 2 a 3g a cada 6 horas	Vancomicina
<i>S. pneumoniae</i> (MIC > 2 para cefotaxime)	Vancomicina 2 a 3g/dia	Vancomicina associada a Rifampicina (600mg/dia)
<i>N. meningitidis</i> (qualquer sorotipo)	Penicilina Cristalina 18 a 24.000.000 UI/dia em 8 tomadas	Cefotaxime, Ceftriaxone, Ampicilina, Cefuroxime
<i>H. influenzae</i> (sensível a ampicilina)	Ampicilina 8 a 12g/dia de 4/4 h	Ceftriaxone, Cefotaxime, Cefuroxime
Tratamento empírico	Cefotaxime Ceftriaxone	

PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS DAS MENINGITES CONFORME A FAIXA ETÁRIA E O SEU TRATAMENTO

Idade ou Condição	Agentes Etiológicos	Antibióticos
Menos de 3 meses	S. agalactie E. coli L. monocytogenes	Ampicilina + cefotaxima ou ceftriaxona
3 meses a 18 anos	N. Meningitidis S. pneumoniae H. influenza	Cefotaxima ou ceftriaxona
18 aos 50 anos	S. pneumoniae N. meningitidis	Cefotaxime ou ceftriaxona
Idade superior a 50 anos	S. pneumoniae L. monocytogenes Bacilos gram negativos	Ampicilina e cefotaxime ou ceftriaxona
Imunidade celular comprometida	L. monocytogenes Bacilos gram negativos	Ampicilina e ceftazidima
TCE, neurocirurgia ou shunt liquórico	Estafilococcus Bacilos gram negativo S. pneumoniae	Vancomicina e ceftazidima

Vacinação:

- A vacina pneumocócica é recomendada principalmente é recomendada para idosos acima de 65 anos e em pacientes com fistula liquórica ou infecções pneumocócicas de repetição, mesmo na ausência de fistula liquórica.

Tratamento de Contactantes:

- N. meningitidis = Rifampicina 600mg a cada 12 horas por 48 horas ou Ciprofloxacina 500 a 750 mg via oral em dose única.
- H. influenzae tipo b = Rifampicina 600mg a cada 12 horas por 48 horas.
- Nos casos de S. Pneumoniae, não há necessidade de profilaxia.

Prognóstico:

- Atualmente, mesmo com os modernos antibióticos, a mortalidade é de 5 a 10% em crianças, chegando a 10 a 20% em recém nascidos e idosos.
- A taxa de morbidade das seqüelas neurológicas atualmente é de 20 a 40%.

MENINGITE VIRAL

Introdução:

- A palavra *vírus* possui origem latina e não tem plural, sendo carreadora de várias acepções: esperma, suco vegetal de odor forte, peçonha de animal e partícula infecciosa.
- As infecções virais em SNC podem se apresentar sob a forma de meningite, encefalite, meningoencefalite, encefalomielite e mielite.

Diagnóstico diferencial:

Enterovírus (Picornavírus – *pico* = *pequeno*)

- RNA vírus, não envelopado.
- Transmissão oral-fecal.
- Nos Estados Unidos são responsáveis por 85 a 95% dos casos de meningite viral (a caxumba tende a ser a segunda mais importante causa de meningite viral).
- Os 3 principais representantes são: poliovírus, coxsackievírus e echovírus
- Poliovírus: Causador da poliomielite

- Coxsackievírus: Possui subgrupos A (herpangina e rashes) e B (pericardite, miocardite, e mialgia epidêmica). Ocasionalmente pode causar encefalite. O LCR apresenta de 25 a 250 leucócitos/mm³, com 10 a 50% de PMN.
- Echovírus (ECHO = enteric cytopathogenic human orphans): Causam gastroenterite, exantemas maculares e infecções respiratórias de vias superiores. É mais comum em crianças, com febre, diarreia, dor de garganta, vômitos e diarreia e rash rubeliforme, podendo causar ataxia cerebelar. Podem causar uma infecção persistente de SNC em crianças com agamaglobulinemia. O LCR apresenta geralmente menos de 500 leucócitos/mm³, podendo conter mais de 90% de PMN no início e tornando-se completamente monomorfonuclear após 48 horas.
- O tratamento é sintomático.

Mixovirus

- A caxumba é causada por um paramixovírus, que pode acarretar também meningite e encefalite.
- 2/3 dos pacientes com caxumba apresentam pleocitose líquórica, sendo que 50% destes apresentam manifestações de SNC.
- Sintomas aparecem 2 a 10 dias após o início da parotidite.
- As complicações neurológicas são 3X mais frequentes no sexo masculino do que no feminino.
- A seqüela mais comum é surdez, por lesão da membrana labiríntica.
- Pode acarretar lesão neurológica por encefalomielite pós-infecciosa, 7 a 15 dias após o início da parotidite.
- LCR com 25 a 100 leucócitos/mm³, podendo chegar até 3000 leucócitos/mm³, sendo que 90 a 96% é linfócito, podendo haver predomínio de PMN no início. A pleocitose pode persistir por 30 a 60 dias.
- O tratamento é sintomático.

Encefalite por Herpes Simples

- Possuem DNA, com um envelope lipídico.
- Possui alta taxa de mortalidade.
- A maioria absoluta dos casos de encefalite é por HSV-1, que atinge o cérebro a partir de ramos do gânglio trigeminal para as meninges da base, resultando na localização da encefalite preferentemente nos lobos frontal e temporal.
- Estudos experimentais indicam que o HSV-1 se dissemina para região órbita-frontal a partir do bulbo olfatório e subseqüentemente para lobos temporais.
- Ocorrem lesões necro-hemorrágicas em lobos frontal e temporal, com edema importante.
- Podem ser achadas as inclusões eosinofílicas de Cowdry tipo A nos neurônios.
- A manifestação inicial é febre, cefaléia e alteração de personalidade com distúrbio de consciência. Evolui com sinais neurológicos focais.
- O LCR apresenta-se com pressão aumentada, havendo pleocitose de 10 a 1000 leucócitos/mm³, podendo haver predomínio inicial de PMN. Em 5 a 10% dos pacientes, o LCR é inicialmente normal.
- O EEG é geralmente anormal, apresentando lentificação difusa e alterações focais em lobos temporais.
- TAC mostra áreas de baixa densidade em lobos temporais e efeito massa. Pode ser inteiramente normal durante a primeira semana de doença, ao contrário da RNM.
- Sem tratamento a doença é fatal em 70 a 80% dos pacientes.
- O tratamento é com aciclovir, 10mg/kg/8-8 horas durante 14 dias. Pode-se associar corticosteróide para redução do edema.

Infecções por Arbovírus (=arthropod-borne)

- São transmitidos por vetores, sendo mais comuns os mosquitos e carrapatos.
- Existem mais de 400 tipos sorológicos reconhecidos.
- Os principais tipos são: Encefalite Equina, Encefalite de St. Louis, Encefalite Japonesa, Encefalite da Califórnia (La Crosse).
- O tratamento é sintomático.

Meningite Asséptica Recorrente

- Caracteriza-se por sinais e sintomas recorrentes de irritação meníngea, com pleocitose líquórica e febre, acometendo geralmente adultos.
- Algumas causas de meningite asséptica recorrente: Meningite de Mollaret, tumores e cistos espinais e intracranianos, hipersensibilidade a medicamentos, Lupus Eritematoso Sistêmico, Sd. uveomeningíticas (Doença de Behçet e de Vogt-Koyanagy-Harada), deficiência de complemento e de imunoglobulinas, Sarcoidose, Doença de Whipple, entre outras.

Encefalomielite Disseminada Aguda (EDA)

- Apesar de não ser uma meningite infecciosa, mas sim uma agressão de auto-anticorpos contra a mielina do SNC, deve a EDA aqui ser mencionada, devido a sua semelhança clínica com as meningite em geral.
- Ocorre geralmente 4 a 21 dias após vacinações, lesões exantemáticas ou processos infecciosos, não sendo uma meningite de etiologia viral, mas sim auto-imune.
- Ocorrem múltiplas lesões desmielinizantes em substância branca, com infiltração perivenular linfocítica.
- Pode haver um envolvimento restrito de SNC (meninges, encéfalo, tronco-cerebral, cerebelo e corda espinal), com variada apresentação clínica.
- Apresenta comumente sinais de envolvimento meníngeo no início do quadro, tal como uma meningite.
- A mortalidade fica entre 10 e 30% do paciente acometidos.
- O LCR habitualmente possui entre 15 e 250 leucócitos/mm³ com predomínio linfocitário e discreto aumento protéico.
- TAC evidencia, após alguns dias, lesões de baixa densidade em substância branca.
- A RNM mostra sinal de intensidade aumentada nas imagens ponderadas em T2.
- Para o tratamento da EDA preconiza-se o uso de pulso de metilprednisolona.

Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, S. M. Meningites bacterianas agudas. In: TEIVE, H. A. G., NOVAK. **Condutas em emergências neurológicas: Um guia prático de orientação terapêutica**. São Paulo: Lemos Editorial, 2001. p. 169 - 180.
- CAMARGO, L.F.A.; MARRA, A. R. Infecções do sistema nervoso central. In: KNOBEL, E. **Terapia intensiva neurológica**. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 137 - 146.
- MACHADO, L. R.; GOMES, H. R. Processos infecciosos do sistema nervoso. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber**. São Paulo: Atheneu, 2003.
- GILBERT, D. N.; MOELLERING, R. C.; SANDE, M. A. **The Sanford - guide to antimicrobial therapy**. Hyde Park: Antimicrobial Therapy, 2004.

