

I INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Em geral a tendência natural do clínico é reconhecer uma doença e então tratá-la, inclusive quando frente a uma doença infecciosa. No entanto, assim como a endocardite infecciosa e a sepse (mesmo que de foco indeterminado), as infecções do sistema nervoso central (SNC) são consideradas emergências médicas. Sendo assim, no momento da suspeita clínica as medidas de diagnóstico e de tratamento devem ser colocadas em prática de imediato para que sejam de fato efetivas, o que na maioria dos casos significa impacto benéfico na mortalidade.

■ MENINGITE BACTERIANA AGUDA

É definida com infecção purulenta aguda do espaço subaracnóideo, onde as meninges e o parênquima cerebral são frequentemente envolvidos em uma reação inflamatória (chamada de meningoencefalite). É a forma de infecção mais comum do SNC.

ETIOLOGIA

Em ordem decrescente de frequência, observamos os seguintes agentes responsáveis pela meningite bacteriana:

- *Streptococcus pneumoniae* - em 50% dos casos;
- *Neisseria meningitidis* - em 25% dos casos (60% destes em crianças e adultos jovens com idade entre 2 e 20 anos);
- *Streptococcus* do grupo B (*S. agalactiae*) - em 15% (principalmente em pacientes acima da 5ª década de vida);
- *Listeria monocitogenes* - em 10% (principalmente em neonatos < 1 mês de vida, grávidas e pessoas > 60 anos);
- *Haemophilus influenzae* tipo b - < 10% dos casos; extremamente incomum após a vacinação maciça de lactentes com a vacina anti-Hib.

Em se tratando de meningite por pneumococo, atualmente a mais comum em adultos acima dos 20 anos de

idade, algumas condições predisponentes aumentam o risco e devem ser sabidas:

- pneumonia pneumocócica (a condição mais importante);
- sinusite ou otite média causada pelo pneumococo;
- alcoolismo;
- diabetes melitus;
- esplenectomia;
- hipogamaglobulinemia;
- deficiência de complemento;
- traumatismo cranioencefálico com fratura de base de crânio e rinorréia de líquido (fístula líquórica traumática).

A mortalidade desta forma de infecção pelo *S. pneumoniae* é ainda elevada (em torno de 20%), a despeito da antibioticoterapia.

Já a meningite pelo meningococo, inicia-se pela colonização da nasofaringe, e na dependência da virulência da bactéria e da imunidade do hospedeiro (em particular as deficiências do complemento), o indivíduo deixa de ser portador assintomático para desenvolver a doença meningocócica. A evolução pode ser fulminante (progredindo para óbito em horas), e classicamente é descrita a presença de lesões cutâneas (petéquias e posteriormente púrpura, encontradas tipicamente no tronco, membros inferiores, membranas mucosa e conjuntiva).

Nos casos de meningite pós-procedimentos neurocirúrgicos, devemos pensar em especial no *Staphylococcus aureus* ou no *Staphylococcus coagulase* negativo, ou ainda em bacilos Gram negativos entéricos (estes bacilos são também causadores de infecção do SNC em pacientes portadores de doenças crônicas – diabetes, cirrose hepática, alcoolismo e infecção urinária crônica).

FISIOPATOLOGIA

Abordaremos a fisiopatologia das principais bactérias responsáveis pela meningite bacteriana aguda, o pneumococo e o meningococo respectivamente, em três etapas a seguir:

- inicialmente as bactérias colonizam o trato respiratório superior e a partir desta “porta de entrada” alcançam a corrente sanguínea. Graças a sua cápsula são capazes de impedir a opsonização, condição primordial para que ocorra a fagocitose. As bactérias circulando livremente na corrente sanguínea alcançam as células epiteliais do plexo coróide, por onde conseguem ter acesso ao sistema liquórico;
- o líquido, por sua vez, pobre em leucócitos, proteínas do complemento e imunoglobulinas, permite que as bactérias mais uma vez, escapem da fagocitose;
- a terceira etapa é crítica na patogênese da meningite bacteriana. A reação inflamatória é responsável por várias das manifestações clínicas até complicações da doença (isto explica a piora neurológica mesmo com a esterilização liquórica através do uso de antimicrobianos adequados). Como se dá está inflamação? Enumeraremos de forma objetiva e sucinta as etapas da inflamação:

- 1) Lise bacteriana, com liberação de produtos da parede celular em seu interior;
- 2) Produção de citocina (principalmente Fator de Necrose Tumoral e a Interleucina-1);
- 3) Aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (e conseqüente edema vasogênico);
- 4) Elevação de proteínas e leucocitose no líquido cefalorraquidiano;
- 5) Redução da capacidade de absorção liquórica e conseqüente hidrocefalia comunicante (e edema intersticial);
- 6) Produção de aminoácidos excitatórios, radicais livres (com conseqüente morte celular);
- 7) Degranulação de neutrófilos (e edema citotóxico);
- 8) O edema cerebral multifatorial (vasogênico + intersticial + citotóxico) eleva a pressão intracraniana (PIC).

Todas estas etapas descritas acima se interligam, formando uma rede de “feedbacks” positivos que justificam a gravidade e dimensão dos sintomas da meningite classicamente descritos mais à frente.

Além disso, há na evolução fisiopatológica da meningite uma perda da autorregulação cerebrovascular, além de vasculite (por vezes complicando com trombose dos vasos arteriais ou venosos, e conseqüente isquemia e infarto do tecido cerebral).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tríade clássica da meningite é formada por:

- febre;
- cefaléia;
- rigidez de nuca – pacientes mais idosos com osteoartrose da coluna cervical podem apresentar exame falso positivo.

Outros sinais de irritação meníngea são descritos, entre eles o Sinal de Kernig e o Sinal de Brudzinski, ambos podem estar ausentes em pacientes muito jovens ou idosos, imunodeprimidos e pacientes em coma.

Em 20-40% ocorrem convulsões na evolução inicial da doença.

A elevação da PIC é a maior causa de variação do nível de consciência até o coma. Entre os sintomas de hipertensão intracraniana (HIC) temos:

- papiledema;
- alteração do nível de consciência;
- alteração do reflexo fotomotor;
- paralisia do VI par craniano;
- descerebração;
- reflexo de Cushing (bradicardia, hipertensão arterial e arritmia ventilatória);
- herniações intracranianas (complicação da HIC).

DIAGNÓSTICO

Uma vez havendo a suspeita de meningite bacteriana aguda, o exame do líquido é a pedra fundamental para o diagnóstico (Tabela 1).

No entanto, o início do tratamento não deve ser postergado se não for possível logo de início proceder a punção lombar e coleta do líquido. Neste caso a primeira dose de antibióticos deve ser administrada prontamente após coleta das culturas de sangue.

Na ressonância nuclear magnética (RNM), mais sensível do que a tomografia computadorizada (TC), é possível ver áreas de edema e isquemia. A captação de contraste difusamente pelas meninges não é diagnóstica de meningite. Na verdade reflete o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica.

As lesões cutâneas, suspeitas de meningococemia, devem ser biopsiadas para o diagnóstico.

Vários são os diagnósticos diferenciais, infecciosos ou não, de meningite bacteriana aguda.

TRATAMENTO

Conforme já dito, é uma emergência médica e como tal deve ter seu tratamento instituído, mesmo ainda em fase inicial de investigação. Este tratamento deve ser instituído em até uma hora após a chegada do paciente ao hospital. Sendo assim, o tratamento inicial é em geral empírico, considerando-se os germes mais prevalentes de acordo com idade e a imunidade.

Uma vez conhecendo o agente etiológico (pelo método de Gram, cultura ou látex) é possível então direcionar o tratamento antimicrobiano.

Nos casos de paciente com meningite por meningococo, os contactantes, exceto grávidas, devem fazer quimioprofilaxia por dois dias com rifampicina. Os esquemas alternativos são: ciprofloxacino e azitromicina, ambas em dose única oral; ou ainda dose única intramuscular de ceftriaxone. Os contactantes são definidos como pessoas que tiveram contato com secreção de vias aéreas (na intubação orotraqueal, compartilhou cigarros). Ou ainda aqueles que ficaram por cerca de 4 horas ou mais com o paciente em ambiente fechado (p.ex. dormitório).

Nos casos dos pacientes com meningite por *Haemophilus*, todos os contactantes crianças e adultos (também exceto grávidas) que morem com crianças < de 4 anos com imunização incompleta ou inexistente para Hib, devem receber rifampicina por 4 dias. E a criança deve ser imunizada adequadamente.

Com relação ao uso de dexametasona, os estudos mostram que em crianças, predominantemente com meningite por *Pneumococo* e *Haemophilus*, o seu uso antes do início da antibioticoterapia (idealmente 20 minutos antes, e manutenção regular por 4 dias) é eficaz na redução da inflamação meníngea e na redução de seqüelas neurológicas. Em adultos, só se justifica seu uso quando infecção pelo *Pneumococo* (neste caso cuidado quando o antibiótico for a vancomicina, pois a dexametasona reduz a penetração da vancomicina no SNC).

Tabela 2. Anomalias do líquido cefalorraquidiano na meningite bacteriana

PARÂMETRO	RESULTADO
Pressão de abertura	> 180 mmH ₂ O
Contagem de leucócitos	10 – 10.000/μL; predomínio de polimorfonucleares (PMN) à neutrófilos
Contagem de hemácias	Ausente em punções sem acidentadas
Glicose	< 40mg/dl
Relação glicose líquido/soro*	< 0,4 mg/dl
Proteínas	> 4,5 g/dl

*Este parâmetro é utilizado na existência de hiperglicemia, que mascara a hipoglicorraquia da meningite bacteriana.

Tabela 3. Condições que tornam necessário o exame de imagem antes da punção lombar.

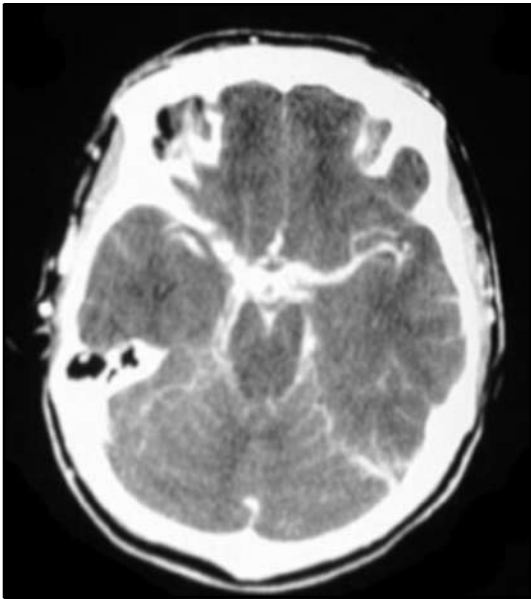
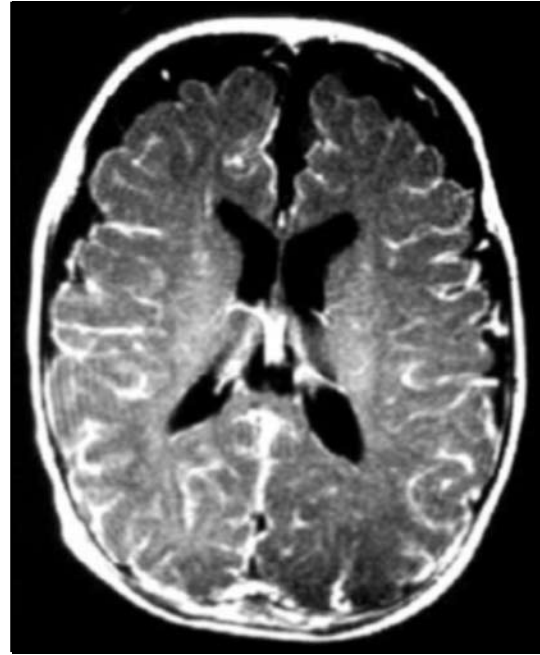
Traumatismo craniano recente
Procedimento neurocirúrgico recente
Pacientes sabidamente portadores de neoplasia sistêmica ou intracraniana
Imunossuprimidos
Presença de sinais de localização neurológica
Papiledema
Redução do nível de consciência
Crise convulsiva

Tabela 1. Características Laboratoriais do Líquor

Condição	Pressão (mmH ₂ O)	Leucócitos (mm ³)	Proteína (mg/dL)	Glicose (mg/dL)
Normal	50 - 80	< 5, ≥75% linfócitos	20 - 45	> 50 (ou 75% glicemia)
Formas comuns de meningite				
Meningite bacteriana aguda	Aumentada (100 - 300)	100 - 10,000 ou mais; geralmente 300 - 2,000; PMNs predominantes	Geralmente 100 - 500	Diminuída, geralmente < 40 (ou < 50% glicemia)
Meningite bacteriana parcialmente tratada	Normal ou aumentada	5 - 10,000; PMNs geralmente mas mononucleares podem predominar se tempo pré-tratamento é prolongado	Geralmente 100 - 500	Normal ou diminuída
Meningite viral ou meningoencefalite	Normal ou ligeiramente elevada (80 - 150)	Raramente > 1,000 cels; PMNs podem predominar no início, porém mononucleares predominam durante todo o curso	Geralmente 50 - 200	Geralmente normal; pode estar baixa (parotidite)
Formas incomuns de meningite				
Meningite tuberculosa	Geralmente elevada	10 - 500; PMNs predominam no início, porém linfócitos predominam durante o curso da doença	100 - 3,000; pode ser maior se houver obstrução	< 50 na maioria dos casos; diminui com o tempo se o tratamento não for instituído
Meningite fúngica	Geralmente elevada	5 - 500 PMNs predominam no início, porém linfócitos predominam durante o curso da doença; meningite criptocócica pode não desenvolver resposta inflamatória	25 - 500	< 50; diminui com o tempo se o tratamento não for instituído

Tabela 4. Diagnósticos diferenciais de meningite bacteriana aguda.

Meningoencefalite viral (particularmente pelo vírus do herpes simples)
Riquetsioses (Febre das montanhas rochosas)
Infecções supurativas focais do SNC (abscesso cerebral, empiema subdural e epidural)
Hemorragia subaracnóide
Ruptura tumoral (em particular tumores císticos como o glioma cístico, o craniofaringeoma epidermóide ou cisto dermóide)
Meningite por hipersensibilidade (droga induzida)
Meningite linfomatosa (ou carcinomatosa)
Lúpus Eritematoso Sistêmico
Doença de Behçet
Apoplexia hipofisária
Síndrome uveomeníngea (Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
Meningites subagudas (p.ex. Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, etc.)

**Figura 1.** TC de crânio com contraste. Meningite bacteriana aguda.**Figura 2.** RNM de crânio. Meningite bacteriana aguda.

PROGNÓSTICO

A maior mortalidade é atribuída à infecção pelo *S. pneumoniae*, em cerca de 20%. Em geral o risco de morte por meningite bacteriana aumenta com:

- Redução do nível de consciência na admissão;
- Início de crises convulsivas com menos de 24 horas de admissão;
- Sinais de hipertensão intracraniana (HIC);
- Idade (pior na infância e > 50 anos);
- Evolução para insuficiência respiratória e choque;
- Presença de comorbidades;
- Retardo no início do tratamento;
- Redução de glicorraquia em níveis < 40mg/dl e elevação da proteína líquórica > 3g/dl.

Entre as sequelas mais comuns encontramos alteração do intelecto, distúrbios de memória, crises convulsivas, hipoacusia auditiva, tonteira e alterações da marcha.

Tabela 5. Antibioticoterapia empírica no tratamento da meningite aguda bacteriana

INDICAÇÃO	TRATAMENTO
Prematuros e menores de 1 mês de vida	Ampicilina** + cefotaxime
Crianças entre 1-3 meses	Ampicilina + cefotaxime (ou ceftriaxona)
Crianças imunocompetentes > 3 meses e adultos < 55 anos	Vancomicina* + cefotaxime (ou ceftriaxona)
Adultos > 55 anos e adultos de qualquer idade com doença crônica debilitante ou alcoolismo	Ampicilina** + cefotaxime ou ceftriaxona + vancomicina
Meningite hospitalar, pós-traumática ou pós-operatória, pacientes neutropênicos ou com doença da imunidade celular	Ampicilina + ceftazidime*** + vancomicina ou Meropenem + vancomicina

* A sua associação se faz pertinente no lugar da ampicilina, por conta do crescente número de Pneumococos resistentes na comunidade, segundo dados Norte Americanos.

** A ampicilina, nestes casos, se faz pertinente pela frequência de listeria nestas populações.

*** Para cobertura de Pseudomonas.

Tabela 6. Tratamento específico da meningite bacteriana

ORGANISMO	ANTIBIÓTICO
Neisseria meningitidis*	
Sensível à penicilina	Penicilina G ou ampicilina
Resistente à penicilina	Ceftriaxona ou cefotaxime
Streptococcus pneumoniae	
Sensível à penicilina	Penicilina G
Intermediário à penicilina	Ceftriaxona ou cefotaxime
Resistente à penicilina	(Ceftriaxona ou cefotaxime) + vancomicina
Bacilo GRAM negativo (exceto Pseudomonas spp.)	Ceftriaxona ou cefotaxime
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime
Stafilococcus spp.	
Sensível à Meticilina	Nafcilina
Resistente à Meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona ou cefotaxime
Streptococcus agalactiae	Penicilina G ou ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Fusobacterium spp.	Metronidazol

■ MENINGITE VIRAL AGUDA

Estas são as grandes representantes das chamadas meningites assépticas, ou seja, aquelas em que a coloração para GRAM e cultura para germes comuns são negativas. Em grande parte, estas infecções virais apresentam um componente sazonal importante de acordo com o agente etiológico.

ETIOLOGIA

Os enterovírus (Vírus Coxsackie, Echovírus, Poliovírus e o Enterovírus Humano) correspondem a 75-90% das meningites assépticas. As outras viroses comumente responsáveis pelo quadro são os Arbovírus, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e o Vírus Herpes Simples tipo 2 (HSV-2).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A cefaléia, em geral é frontal ou retrorbitária, frequentemente associada à fotofobia e dor à mobilização ocular.

A rigidez de nuca está presente na maioria das vezes, no entanto, pode ser discreta e terminal a anteflexão do pescoço. Outros sinais de irritação meníngea não costumam estar presentes.

A febre pode estar acompanhada de astenia, mialgia, náuseas, entre outros sintomas inespecíficos.

Em geral o paciente encontra-se com pequena alteração do nível de consciência, sendo que um quadro de coma deve levantar a possibilidade de outro diagnóstico ou de alguma complicação.

A presença de crise convulsiva ou sinais neurológicos focais sugere doença parenquimatosa.

Tabela 7. Prevalência sazonal das viroses causadoras de meningite.

VERÃO / OUTONO	OUTONO/ INVERNO	INVERNO / PRIMAVERA	NÃO SAZONAL
Arboviroses	Vírus da coriomeningite	Caxumba	HSV
Enteroviroses	Linfocítica (LCMV)		HIV

Tabela 8. Características de algumas meningites virais.

AGENTE	COMENTÁRIOS
Enteroviroses	Etiologia mais comum Época do ano: verão Mais comum na faixa etária < 15 anos Estigmas: exantema; doença mão-pé-boca; herpangina; pleurodínia; miopericardite; conjuntivite hemorrágica. Diagnóstico: PCR
Arboviroses	Época do ano: verão Transmissão por vetores (insetos); HPP: Viagem para áreas endêmicas e exposição a carrapatos.
HSV-2	Em geral após episódio primário de herpes genital 2ª causa mais comum de meningite viral Diagnóstico por: PCR para DNA do HSV-2 Atualmente considera-se a possibilidade de vários casos ditos como “Meningite de Mollaret” (meningite linfocítica recorrente) serem na verdade meningite por HSV-2.
ZVZ	Deve ser suspeitado em concomitância com varicela (40% dos casos ocorrem sem Rash) Diagnóstico: PCR
EBV	Pode ocorrer sem mononucleose Linfocitose atípica no líquido e sangue periférico Pacientes com HIV + linfoma primário do SNC, possuem PCR positivo para EBV no líquido mesmo na ausência de meningoencefalite.
HIV	Manifestação comum de exposição primária Paralisia do V, VI ou VIII pares cranianos mais comumente do que em outras meningites virais.
Vírus da caxumba	Período de maior frequência no final do inverno e início da primavera Relação homem:mulher 3:1 50% dos pacientes têm parotidite (5% dos que tem parotidite desenvolvem meningite) HPP de caxumba prévia exclui o diagnóstico
LCMV	História de exposição a ratos domiciliares ou roedores de laboratório ou sua excreta Leucopenia, plaquetopenia e alterações da função hepática

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

O exame do líquido nos revela:

- Linfocitose (25-500 células/ μ L);
- Proteína normal ou discretamente elevada (20-80 g/dl);
- Concentração de glicose normal (hipoglicorraquia além de meningite bacteriana nos faz pensar em infecção fúngica, listeria, tuberculose, carcinomatose e sarcoidose);
- Pressão de abertura normal ou discretamente elevada (100-350 mmH₂O);
- Coloração de Gram, BAAR ou Nanquim sem evidência de microorganismos.

Nota-se, portanto, que o líquido é inespecífico e pode até

estar normal quando analisado ainda nas primeiras 24-48 horas do quadro. Portanto, algumas armas diagnósticas mais sofisticadas são importantes no diagnóstico além da análise básica habitual do líquido:

- reação em cadeia da polimerase (PCR) de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) viral. Em especial para o HSV (sensibilidade de 98% e especificidade de 94%) e enterovírus. Também pode ser utilizada para diagnóstico das encefalites por Citomegalovírus (CMV), Vírus Epstein-Bar (EBV) e Vírus da Varicella-Zóster (VZV).
- diagnóstico sorológico é muito útil para as arboviroses (p.ex. vírus do Oeste do Nilo) e pouco útil para o HSV, VZV, EBV e CMV, dada a alta positividade na população geral (a não ser que seja possível flagrar

a soroconversão ou demonstrar a presença de anti-IgM específicos).

A cultura do líquido e outros fluidos para diagnóstico de meningite viral apresenta resultados desapontadores, pela dificuldade técnica e baixa concentração viral no líquido.

No diagnóstico diferencial é muito importante que sejam afastadas as causas não virais, entre elas:

- Meningite bacteriana;
- Meningite bacteriana parcialmente tratada e infecção parameningea;
- Infecções com cultura para germes comuns negativa (p.ex. Micobacteriose, Fungos, Parasitose, Sífilis);
- Meningite neoplásica;
- Sarcoidose;
- Doença de Behçet;
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

TRATAMENTO

A vacinação para poliovírus, caxumba e sarampo, tem minimizado o desenvolvimento de complicações neurológicas nestas doenças.

Em geral o tratamento é sintomático e com medidas de conforto e suporte (p.ex. repouso, silêncio, etc.).

O aciclovir está formalmente indicado nos caso de

HSV-1 ou HSV-2, e em casos graves de EBV e ZVZ. Isto se deve, porque apenas estes três vírus são capazes de produzir uma enzima, a timidina quinase.

Alguns efeitos colaterais e tóxicos do aciclovir devem ser conhecidos:

- Injúria renal;
- Trombocitopenia;
- Náuseas;
- Vômitos;
- Diarréia;
- Neurotoxicidade.

No caso de infecção pelo HIV deve ser instituída a terapia antiretroviral combinada. Utiliza-se imunoglobulina para aqueles com deficiência de imunidade humoral reconhecida (p.ex. hipogamaglobulinemia).

Para as enterovirose tem sido utilizada uma droga ainda experimental, o pleconaril, mas que porém não têm se mostrado eficaz.

PROGNÓSTICO

Em adultos é excelente a recuperação na maioria dos casos. Já em pacientes com idade inferior a 1 ano é incerta, podendo evoluir com déficits intelectuais e do aprendizado, perda auditiva e outras seqüelas neurológicas.