

# MANAGEMENT OF ACUTE MENINGITIS IN ADULTS

## MANEJO DA MENINGITE AGUDA NO ADULTO

Lúcio André D'Amico  
Ricardo Lutzky Saute  
Rosana Barros  
Luiz Marrone

### UNITERMOS

MENINGITE NO ADULTO; TRATAMENTO DA MENINGITE AGUDA NO ADULTO

### KEYWORDS

*MENINGITIS IN ADULTS; TREATMENT OF ACUTE MENINGITIS IN ADULTS.*

### SUMÁRIO

Meningite é uma doença causada pela inflamação das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, usualmente consequência da infecção do líquido por vírus ou bactérias. A severidade da doença e o tratamento da meningite diferem conforme a etiologia. Este artigo visa estabelecer um algoritmo para a avaliação e tratamento das principais causas de meningite.

### SUMMARY

*Meningitis is a disease caused by the inflammation of the membranes that involve the brain and spinal cord, usually a consequence of the infection of the cerebrospinal fluid by viruses and bacteria. The severity of the disease and the treatment differ according to the etiology. This article aims to be a guide to the evaluation and treatment of the most common causes of meningitis.*

### INTRODUÇÃO

A meningite é um processo inflamatório que acomete as leptomeninges e o líquido cefalorraquidiano (LCR) ao longo de sua

distribuição pelo espaço subaracnoideo e pelos ventrículos cerebrais. Essa patologia se define por uma contagem anormal de leucócitos no líquido e pode ser classificada conforme sua etiologia em bacteriana, viral, dentre outras. As meningites virais e bacterianas são as mais relevantes em termos de saúde pública, devido a sua alta incidência, endemicidade e gravidade quando nos referimos à doença bacteriana.<sup>1</sup>

A definição de meningite bacteriana pressupõe a identificação de um agente bacteriano através da coloração de Gram ou cultura. As bactérias atingem o sistema nervoso central (SNC) tanto por disseminação hematogênica (via mais comum) quanto por extensão direta a partir de um local contíguo, multiplicando-se rapidamente logo que obtém acesso ao SNC devido a uma resposta imunológica limitada em relação à do plasma. A presença de componentes bacterianos no LCR induz a produção de mediadores inflamatórios com consequente aumento na migração de leucócitos para o líquido, gerando uma resposta predominantemente polimorfonuclear. A cascata inflamatória gera edema cerebral e aumento da pressão intracraniana, contribuindo para a ocorrência de lesão neurológica e inclusive óbito.<sup>1,2</sup>

A meningite caracterizada pela presença de evidências clínico laboratoriais de inflamação meníngea na ausência de achados à coloração com Gram é causada principalmente por vírus, porém também é associada a outras etiologias, inclusive bacterianas, como infecção por espiroquetas (sífilis e brucelose), micobactérias, fungos, infecções parameníngeas, medicamentosa, carcinomatosa e autoimune. A meningite viral cursa usualmente com um quadro auto-limitado e sem necessidade de tratamento específico, à exceção da meningite herpética, em contraste à meningite bacteriana. O Enterovírus, principal etiologia viral da meningite, é disseminado por via fecal-oral, replica-se fora do SNC e então alcança o LCR por disseminação hematogênica, causando meningite, e, se comprometer neurônios e células gliais pode resultar em encefalite ou mielite. A resposta imune celular à infecção viral do SNC causa o acúmulo de linfócitos e a liberação de citocinas inflamatórias com consequente aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e difusão de imunoglobulinas circulantes para o líquido.<sup>1,3,4</sup>

## **Epidemiologia**

Meningite está entre as dez principais causas de óbito por infecções globalmente. Ocorrem cerca de 135 mil mortes ao redor do mundo a cada ano associadas a essa etiologia. A meningite viral é uma das infecções mais comuns do SNC e incide com maior frequência do que a bacteriana. Os sintomas associados ao quadro viral geralmente são tão leves que

podem ser confundidos com uma gripe e, em muitos casos, os pacientes não são submetidos a punção lombar (PL) diagnóstica, o que dificulta uma estimativa exata de sua incidência. Nos EUA foi relatada incidência anual de 11 casos de meningite viral por 100, 000 pessoas, comparada à incidência de 8,6 casos por 100, 000 pessoas para meningite bacteriana.<sup>5,6</sup>

Fatores de risco relacionados a meningite bacteriana:<sup>1</sup>

- Colonização da nasofaringe, com subsequente invasão vascular seguida de invasão do SNC.
- Invasão do SNC após instalação de bacteremia secundária a processos infecciosos localizados como a endocardite.
- Migração direta de organismos para o SNC a partir de infecções contíguas (sinusites, otites), trauma, neurocirurgia, fístulas liquóricas, aparelhos médicos (derivações ventriculares, monitores de pressão intracraniana ou implantes cocleares).
- Asplenia, diabetes mellitus, alcoolismo, hipogamagobulinemias, deficiências de complemento, excesso de corticoides e infecção por HIV.

### ***Meningite bacteriana***

Os principais agentes etiológicos da meningite bacteriana variam com a idade. Nos países em que as crianças são imunizadas contra *Haemophilus influenzae* tipo B e onde houve a introdução da vacina pneumocócica conjugada para *Streptococcus pneumoniae* a incidência de meningites diminuiu significativamente e houve alteração na faixa etária onde ocorre o pico de incidência, passando das crianças menores de 5 anos para a dos adultos com incidências maiores proporcionalmente à idade. Ressaltam-se também as taxas crescentes de casos de meningite causada por *S. Pneumoniae* resistentes à penicilina.<sup>1</sup>

Os principais agentes causais da meningite bacteriana adquirida na comunidade em adultos são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria Meningitidis* e *Listeria monocytogenes* que tem incidência maior principalmente nos extremos de idade (crianças e adultos com mais de 50-60 anos). Epidemias de meningite provocadas por *N. meningitidis* são mais comuns nos países em desenvolvimento.<sup>1</sup>

A etiologia mais comum na meningite bacteriana nosocomial, mais comumente associada a procedimentos cirúrgicos, é a infecção por *Staphylococcus aureus* e por bacilos gram-negativos aeróbicos.<sup>1</sup>

### ***Meningite viral***

As meningites virais são causadas principalmente por enterovírus, porém podem estar relacionadas a infecção por Herpes simplex (HSV), HIV, varicela-zoster (VZV), caxumba, dentre outros.<sup>1</sup>

### **Manifestações Clínicas**

As manifestações mais comuns da meningite são cefaléia, febre, rigidez de nuca (dor e dificuldade em movimentar o pescoço). O quadro pode incluir outros sinais e sintomas como fotofobia, vômitos, papiledema, crises convulsivas, sinais neurológicos focais, confusão mental, sonolência e até o coma.<sup>1</sup>

Os sinais e sintomas presentes na meningite provocada por enterovírus não são exclusivos deste agente. A instalação dos sintomas é caracteristicamente aguda e usualmente inclui cefaléia, febre, náusea ou vômitos, sintomas constitucionais, fotofobia e meningismo. Rash cutâneo, diarreia e sintomas de via aérea superior também podem estar presentes.<sup>1</sup>

O quadro de meningite bacteriana também é usualmente agudo e cursa com comprometimento importante do estado geral, levando os pacientes a procurar atenção médica em média após 24h do início dos sintomas. A tríade clássica da meningite bacteriana aguda é composta por febre, rigidez de nuca e cefaléia. A maior parte dos pacientes apresenta febre alta, comumente superior a 38 °C, mas um pequeno percentual apresenta hipotermia. A cefaléia é tipicamente descrita como severa e generalizada, diferenciando-se dos padrões usuais de cefaléia. Em uma revisão de 696 casos de meningite em 2004, realizada pela Universidade de Amsterdã, apenas 44% dos pacientes apresentavam febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental, entretanto 95% deles se apresentaram com pelo menos 2 dos 4 sintomas mais comuns (febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental e cefaléia).<sup>1,3,7</sup>

Alguns sinais e sintomas podem ser sugestivos de etiologias específicas. Paralisia de nervos cranianos é mais comum em casos de meningite tuberculosa. A presença de artrite e de manifestações cutâneas como petéquias e púrpuras palpáveis sugerem infecção por *N. meningitidis*, porém não são achados específicos. Pacientes com meningite causada por *Listeria* tem tendência maior a apresentar convulsões e déficits neurológicos focais no início do quadro e, em alguns casos, pode evidenciar-se um quadro de romboencefalite (ataxia, paralisia de nervos cranianos e/ou nistagmo). Um exantema maculopapular difuso pode indicar infecção por Enterovirus, sífilis ou primoinfecção por HIV, além de ocasionalmente ocorrer na infecção meningocócica. Parotidite sugere diagnóstico de Caxumba em pacientes não vacinados. Lesões vesiculares e ulceradas em região genital são sugestivas de infecção

primária por HSV-2. Lesões orofaríngeas e linfadenopatia cervical também são consistentes com primoinfecção pelo HIV.<sup>1,9</sup>

A avaliação da irritação meníngea durante o exame físico pode ser feita através da pesquisa dos sinais de Kernig e Brudzinsky. A presença do sinal de kernig pode ser avaliada com o paciente em posição supina ou sentado e é descrita pela relutância ou incapacidade do paciente em permitir a extensão do joelho enquanto os quadris estiverem fletidos em ângulo de 90°. O sinal de Brudzinski é caracterizado pela flexão espontânea dos quadris ao se tentar realizar a flexão passiva do pescoço com o paciente em posição supina.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela clínica e análise do LCR (tabela 1). É recomendável, quando possível, a realização de exames de neuroimagem previamente à PL, pois eles podem fornecer informações sobre etiologia e prognóstico a partir da identificação de sinais de hipertensão intracraniana (HIC), abscessos e outras complicações, e principalmente evitar herniações após realização da PL em casos de lesões com efeito de massa. Não se pode precluir à realização da TC nos casos em que o paciente é imunossupresso, tem história prévia de doença no SNC, apresentou convulsão na última semana, apresenta alteração do estado de consciência, alterações motoras ou crâniais focais, papiledema e outros sinais de HIC. Nos exames de neuroimagem, a presença de lesões em lobo temporal mesial sugere diagnóstico de LUPUS, microinfartos sugerem infecção por TB e a presença de abscessos ou trombose venosa cerebral (TVC) é indício de pior prognóstico. Exames de sangue iniciais devem incluir hemograma completo com diferencial e duas amostras de hemoculturas, que são positivas em 50-90% dos adultos com meningite bacteriana. Deve-se solicitar uma PL com contagem de células e diferencial, aferição da glicorraquia, concentração de proteínas, além cultura e coloração de Gram. PCR para identificação de etiologia viral específica pode ser considerada em contextos específicos, porém sua obtenção de rotina não é usual.<sup>1,10</sup>

**Tabela 1 – Provável diagnóstico conforme análise do LCR**

	Meningite bacteriana aguda	Meningite viral/meningo-encefalite	Meningite crônica (meningite tuberculosa)	LCR normal
Características	Turvo, purulento	Límpido	Límpido, turvo	Límpido

Pressão de abertura (mmH <sub>2</sub> O)	>180	>180	>180	180 (limite superior) <sup>a</sup>
Leucócitos (cél/mm <sup>3</sup> )	>100	5-1000	25-500 <sup>b</sup>	0-5
Neutrófilos (%)	>60 <sup>c</sup>	<20	<50 <sup>c</sup>	0-15
Proteínas (g/L)	>0,5	<1.0	>0,5	0.15-0.5
Glicose (mg/dL)	<36	36-72	<36	36-72
Glicorraquia/glicemia	<0,3	>0,5	<0,5	0,6

Tabela adaptada de EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis, European Journal of Neurology.<sup>10</sup>

<sup>a</sup>Pode chegar a 250 mmH<sub>2</sub>O em adultos obesos.

<sup>b</sup>Ocasionalmente foi observado aumento da celularidade na meningite tuberculosa logo após o início do tratamento em pacientes imunocompetentes e em vacinados com a BCG.

<sup>c</sup>Resposta neutrofílica pode ocorrer na meningite tuberculosa durante a fase aguda ou em pacientes HIV. Pleocitose linfocítica pode ocorrer em pacientes com meningite bacteriana aguda parcialmente tratada com antibióticos.

## Manejo

A partir da história, exame físico e análise do LCR, pode-se classificar os pacientes como tendo provável meningite de etiologia bacteriana, viral ou indeterminada (ver tabela 1).

- Em pacientes com suspeita de meningite bacteriana (achados à coloração de gram, glicorraquia < 40 mg/dL, pleocitose > 1000/ microL com predomínio de polimorfonucleares), antibióticos devem ser iniciados imediatamente.
- Pacientes com provável meningite viral incluem aqueles com pleocitose < 500/microL, >50% de de linfócitos no LCR, concentração de proteínas < 80-100 mg/dL, glicorraquia normal e ausência de achados à coloração de gram. Do contrário deve-se iniciar manejo de suporte e conforme provável agente viral suspeitado.
- Quando não estiver claro se a provável etiologia é viral ou bacteriana, o médico deve iniciar antibioticoterapia empírica após obter culturas do sangue e do líquido ou observar evolução do quadro e, se necessário, repetir a PL em 6-24h. Se houver melhora sintomática e culturas negativas, pode-se suspender o ATB e não há necessidade de se repetir a PL. Contudo, a PL deve ser repetida em pacientes que evoluem sem melhora sintomática e não possuem diagnóstico claro.

## **Princípios Gerais**

Tratamento medicamentoso – A antibioticoterapia empírica e a dexametasona, quando indicadas, devem ser iniciadas logo após a realização da PL ou antes dela, se for solicitada uma tomografia computadorizada (TC) de crânio. Hemoculturas devem ser coletadas sempre antes do início do tratamento. Postergar a administração dos antibióticos piora o prognóstico. As drogas escolhidas devem ser efetivas contra o agente etiológico e capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica. A farmacodinâmica do ATB escolhido deve ser considerada com o objetivo de obter efeito bactericida e a via de administração deve ser a endovenosa. A duração do tratamento depende da etiologia implicada. A antibioticoterapia deve ser direcionada aos agentes mais prováveis considerando-se a idade do paciente, comorbidades e perfil epidemiológico local. O tratamento deve ser ajustado conforme o resultado da coloração de gram e/ou cultura do LCR, porém, se os achados na análise do líquido forem sugestivos de meningite bacteriana e não foi possível identificar o agente, deve-se prosseguir com o tratamento empírico. Nos países desenvolvidos e com vacinação contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* são as principais etiologias a serem consideradas na escolha da terapia antibiótica. As cefalosporinas de terceira geração (cefotaxime ou ceftriaxona) são a terapia inicial mais indicada. Em adultos maiores de 50 anos deve-se considerar o aumento proporcional na incidência de infecção por *L. monocytogenes* e ampicilina deve ser adicionada ao esquema inicial. Nos casos em que há suspeita de meningite por pneumococo resistente à penicilina, vancomicina deve ser associada às cefalosporinas de terceira geração.<sup>1,10,12</sup>

Quanto ao uso de dexametasona, não é incomum a ocorrência de sequelas neurológicas como perda auditiva e déficits neurológicos focais, principalmente na meningite pneumocócica. Portanto, está indicada a sua administração por via intravenosa nos pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por *S. Pneumoniae* com objetivo de redução da morbidade e da mortalidade.<sup>1,10,12</sup>

## **Terapia de Suporte**

Balanço hidroeletrólítico - Há evidências que corroboram a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico com fluidoterapia EV em cenários onde as taxas de mortalidade são altas e nos quais o paciente buscou atendimento médico tardiamente. Tanto a hidratação excessiva quanto a deficitária estão associados a piores desfechos, com risco

aumentado de sequelas neurológicas de instalação subaguda. Não há evidências suficientes para orientar a conduta em outros cenários.<sup>1,10,11</sup>

Redução da pressão intracraniana - A monitorização da pressão intracraniana (PIC) é indicada em quadros de meningite bacteriana quando houver evidências de PIC elevada, estado de coma ou estupor. Pressão intracraniana aferida maior do que de 20 mmHg deve ser considerada anormal e é indicação de tratamento. Há evidências de que PIC > 15 mmHg já deve ser tratada com o intuito de prevenir elevações posteriores e suas consequências, herniações e lesões irreversíveis de tronco cerebral. A conduta inicial diante de um quadro de HIC na vigência de meningite bacteriana inclui a elevação da cabeceira do leito a 30° e hiperventilação, com manutenção da PaCO<sub>2</sub> entre 27-30 mmHg.<sup>1,10</sup>

Repetir PL - A evolução clínica do paciente demonstrou ser um preditor melhor de resposta a terapia antibiótica do que a realização de nova PL. Entretanto, a PL deve ser repetida nas seguintes situações:<sup>12</sup>

- se não houver evidências de melhora clínica após 48h do início do tratamento;
- febre persistente por mais de 8 dias sem outra explicação;
- 2-3 dias após início do tratamento de infecções por bactérias resistente aos ATBs usuais, especialmente naqueles em que foi prescrita dexametasona e não houve resposta. Além de ser indicada nas infecções por bacilos gram-negativos, comumente associadas a infecções nosocomiais.

### **Prognóstico**

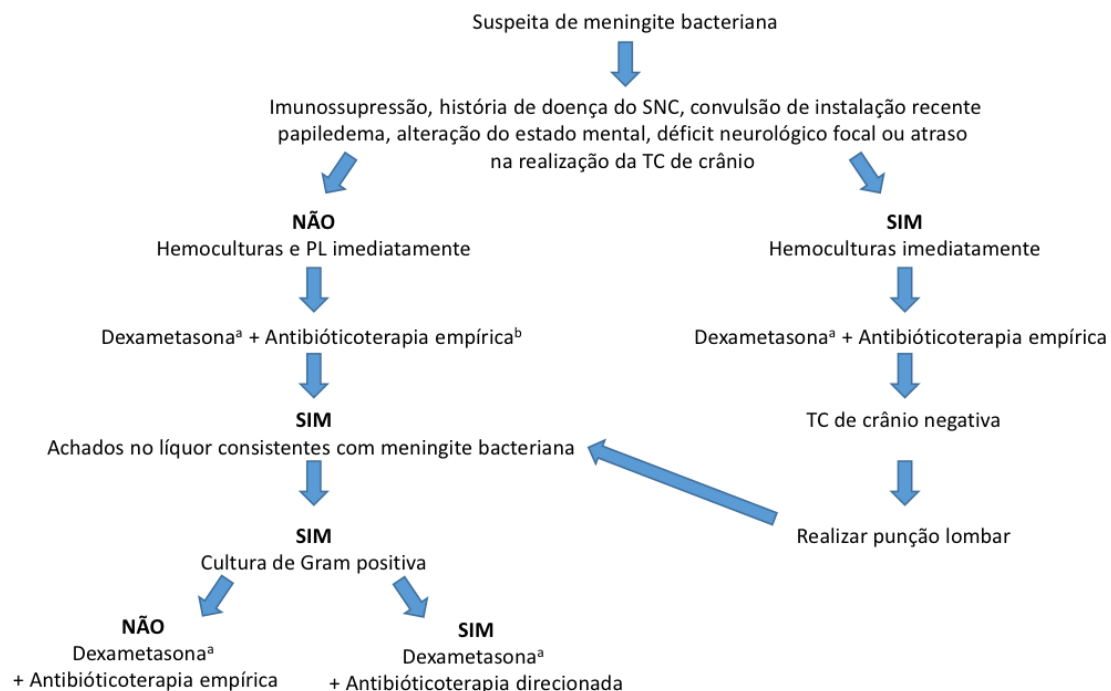
Alguns indicadores de pior prognóstico são extremos de idade, meningite meningocócica, alterações à neuroimagem, atraso no início do tratamento, hipotensão, alteração do estado mental e convulsões. Mesmo com tratamento adequado as taxas de mortalidade podem chegar a 16,4% em pacientes adultos, aumentando linearmente com a idade. Em pacientes maiores de 60 anos observou-se mortalidade de 22,7%. O uso de dexametasona, quando corretamente indicado, resulta em diminuição da mortalidade. Uma revisão de 493 casos de meningite bacteriana em adultos evidenciou complicações neurológicas em 28% dos pacientes com meningite adquirida na comunidade.<sup>1,7</sup>

### **REFERÊNCIAS**

1. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Infections of the central nervous system. 2th. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.



2. Zwijnenburg PJ, van der Poll T, Roord JJ, et al. Chemotactic factors in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. *Infect Immun*. 2006 Mar;74(3):1445-51.
3. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 1990 Dec;4(4):599-622.
4. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):75-80.
5. NHS Direct. Meningitis: viral meningitis [Site na Internet]. Jun 2014 [citado 2015 Mar 20]. Disponível em: <http://www.nhs.uk/>.
6. Hammer SM, Connolly KJ. Viral aseptic meningitis in the United States: clinical features, viral etiologies and differential diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1992;12:1-25.
7. Beek D, Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1849-59.
8. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993 Jan 7;328(1):21-8.
9. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26:281-317.
10. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008 Jul;15(7):649-59.
11. Oates-Whitehead RM, Maconochie I, Baumer H, et al. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004786.
12. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84.



a) Leia o texto para recomendações específicas para o uso de dexametasona em adultos com meningite bacteriana.

b) Dexametasona e terapia antimicrobiana devem ser administradas imediatamente após obtenção do líquido.

**Figura 1. Algoritmo para o manejo de adultos com suspeita de meningite bacteriana aguda.<sup>12</sup>**