



# Infecções do SNC: Meningites bacterianas

Valdes Roberto Bollela

Divisão Moléstias Infecciosas e Tropicais  
Departamento de Clínica Médica – FMRP USP

# Introdução

- **Meningite:** processo inflamatório acometendo as meninges e o espaço subaracnoideo.
- **Meningoencefalite:** acometimento das meninges e SNC.
- Bactérias e vírus são os agentes mais comuns das meningites agudas, em imunocompetentes.

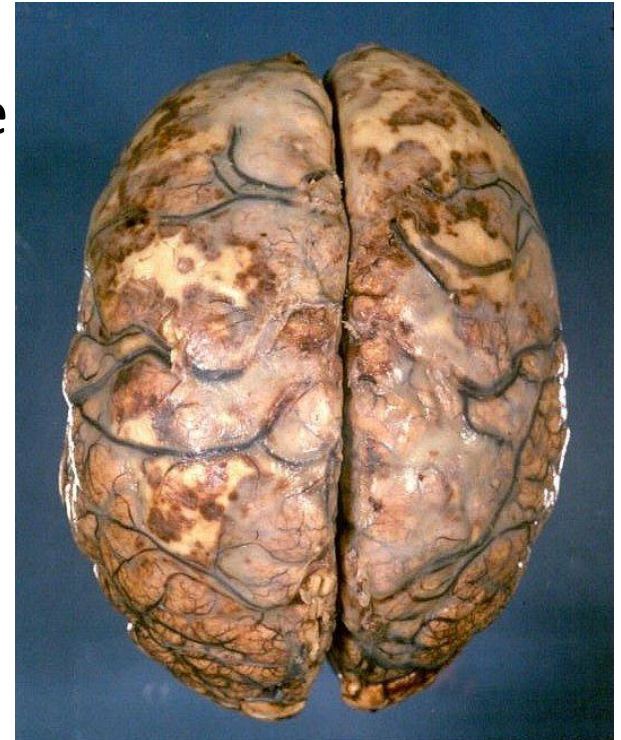


# Meningites Bacterianas

# Introdução

## Meningites Purulentas → M. Bacterianas Agudas

- Doença “devastadora”, especialmente se não diagnosticada e tratada rapidamente
- Está entre as 10 principais causas de mortes por infecção
- Mesmo para os sobreviventes, pode haver perda cognitiva e distúrbios neuropsicológicos em até 1/3 dos casos



# Epidemiologia

- Incidência de meningites bacterianas:
  - Países desenvolvidos:
    - 4 a 6 casos 100.000 habitantes
  - Países em desenvolvimento:
    - Até 10 vezes + → 40 a 60 casos 100.000 habitantes
  - Mortalidade: 5 a 10% (se ATB disponível)
  - Sequelas neurológicas em 5 a 40% dos sobreviventes, dependendo do patógeno e do hospedeiro

# Epidemiologia

- Até 1990: - Estudos retrospectivos e com pequenas populações
  - 70% dos casos: *H. influenzae*; *N. meningitidis*; *S. pneumoniae*
- 1977 – Estudo Nacional (EUA) do CDC, prospectivo.
  - 13.974 casos de 1978 a 1981
  - 80% dos casos: *H. influenzae*; *N. meningitidis*; *S. pneumoniae*

# Epidemiologia

- 1986 – Busca ativa em laboratórios de referência EUA
  - 6 a 9 casos 100.000 hab.
  - 77% dos casos identificados: *H. influenzae*; *N. meningitidis*; *S. Pneumoniae*
- 1995 – Busca ativa em laboratórios EUA
  - Vacina contra *H. influenzae* tipo B ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
  - Outros patógenos mantiveram-se estáveis

# Epidemiologia

- 2003 – Redução dos casos de *S. pneumoniae*
  - Introdução da vacina heptavalente contra pneumococo em 2000
  - Redução de casos em menores de 2 anos



# Epidemiologia

- Brasil, Europa Ocidental, Canadá e Israel demonstram padrões semelhantes aos EUA
  - Bahia: 1973 a 1982 = 45,8 casos/100.000 hab.
    - 62% casos: *Haemophilus tipo B*, *Streptococcus* e *Neisseria*
  - 45% dos casos em crianças < 2 anos

(Bryan J.P. et al. ; RID; 1990)

# Epidemiologia

- A incidência e prevalência das diferentes causas de MBA dependem de fatores tais como:
  - Faixa etária do paciente
  - Variação sazonal
  - Ocupação (militares, estudantes)
  - Estado imunológico
  - Patologias pregressas
  - Traumas, uso de drogas injetáveis, etc.

# Etiologia da Meningites

# Meningite Bacteriana

- Principais agentes das MB Aguda
  - *S. Pneumoniae*
  - *H. Influenzae b*
  - *S. aureus*
  - *S. Agalataiae*
  - *N. meningitidis*
  - *L. monocytogenes*
  - *E. coli*
- Principal agente da MB subaguda ou crônica
  - *Mycobacterium tuberculosis*

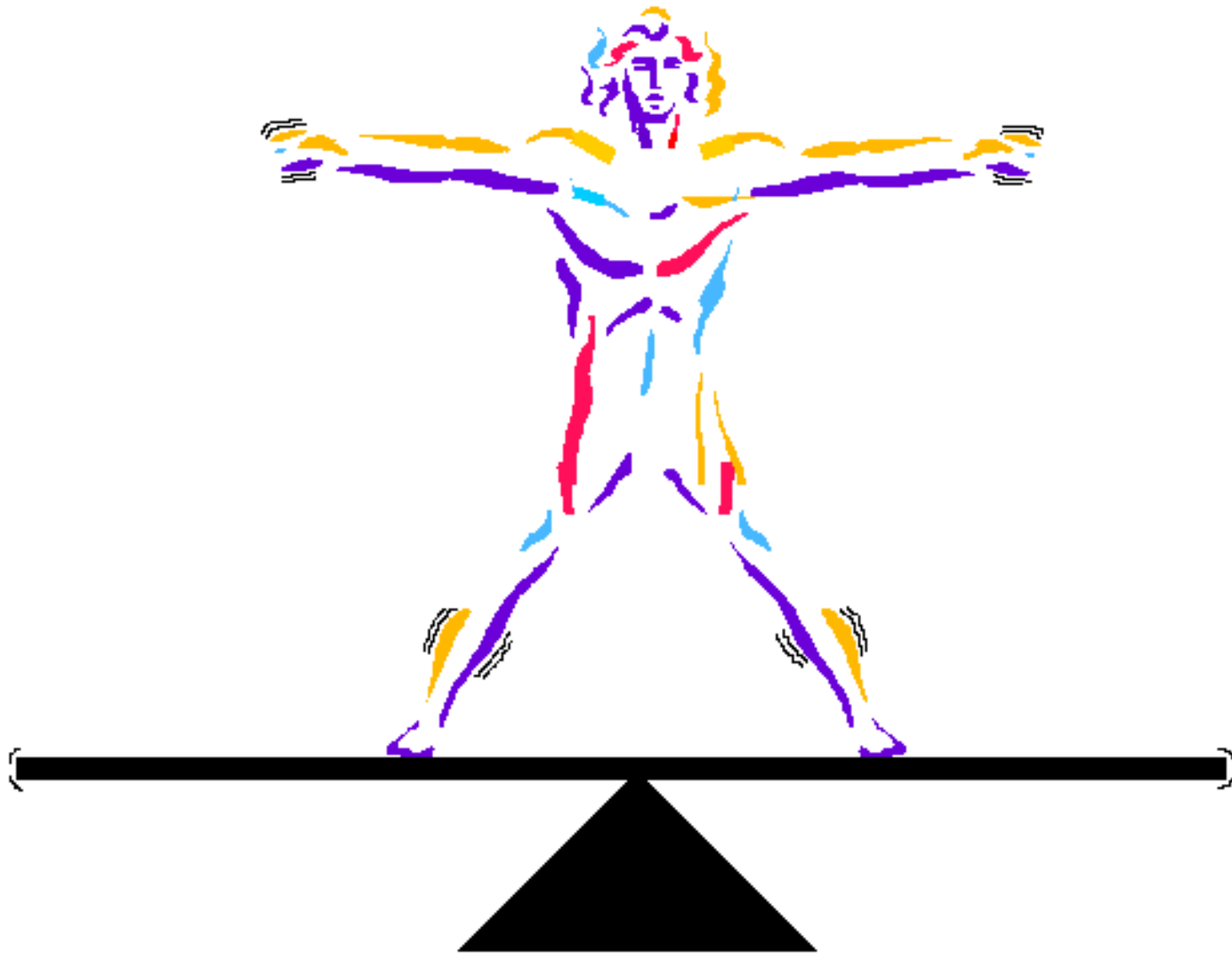
# Meningite Viral

- Viral:
  - Enterovirus (75 a 90%)
    - ECHO
    - Coxsackie
    - Polio
  - Herpesvirus (HSV 1, VZV, CMV, EBV)
    - Lembrar de **Encefalite por herpes virus**
  - Outros (HIV, sarampo, caxumba, rubéola);

# Meningite Fúngica

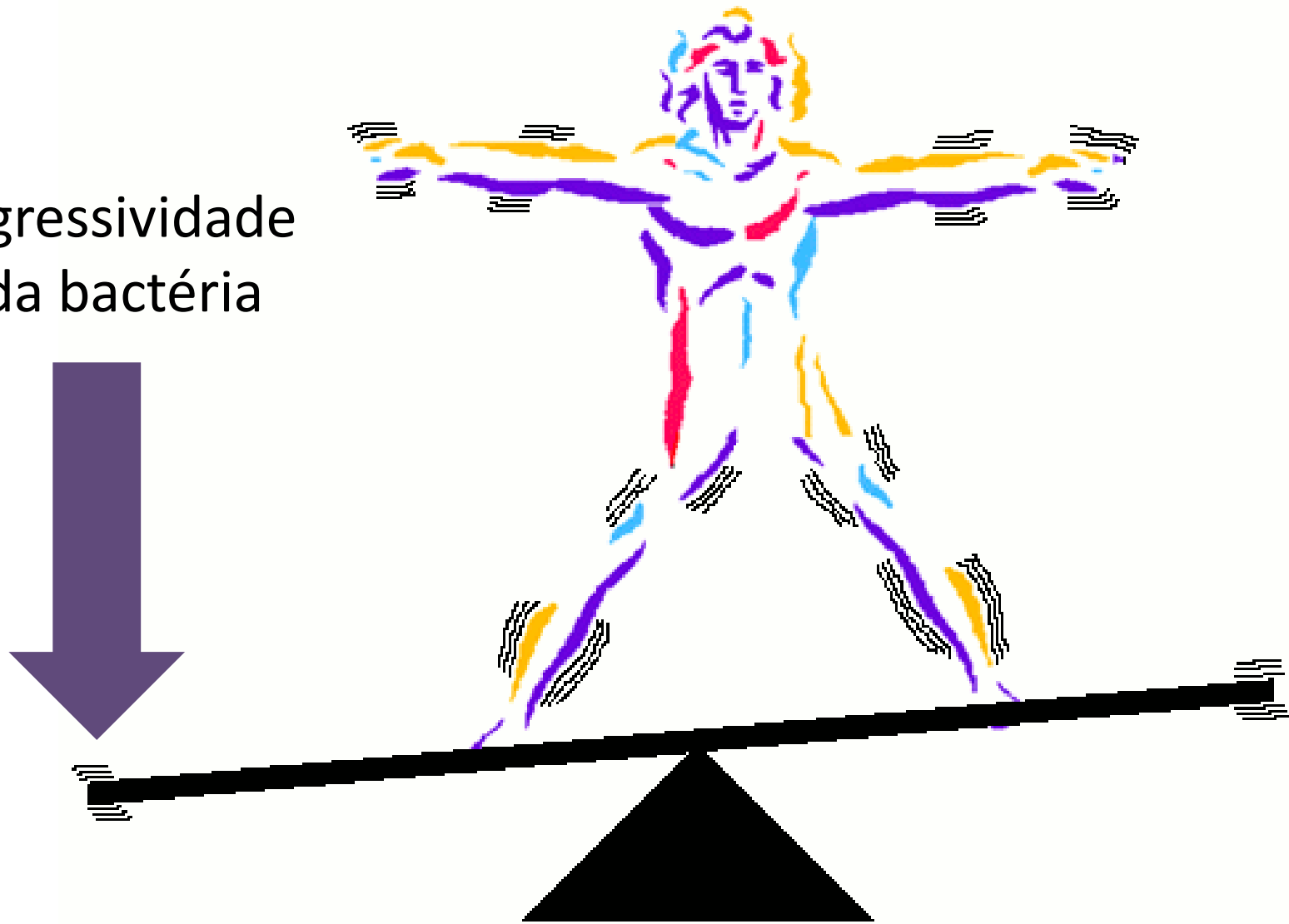
- Em imunocompetente é menos frequente
- Imunodeficiente (AIDS/DM)
  - Meningite por criptococos

# HOMEOSTASE



# Fisiopatogenia

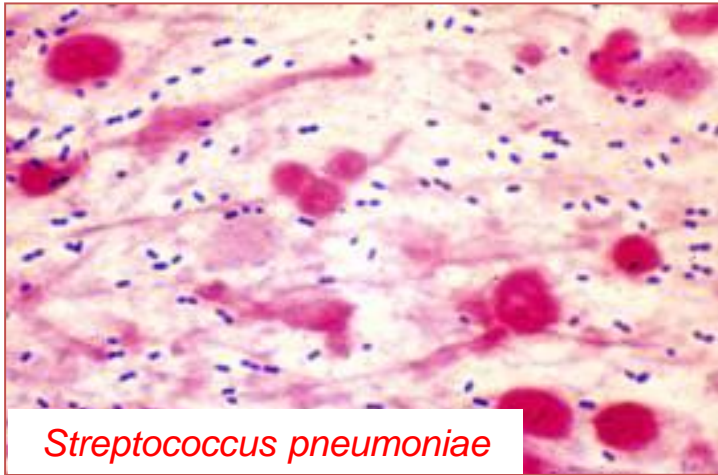
Agressividade  
da bactéria



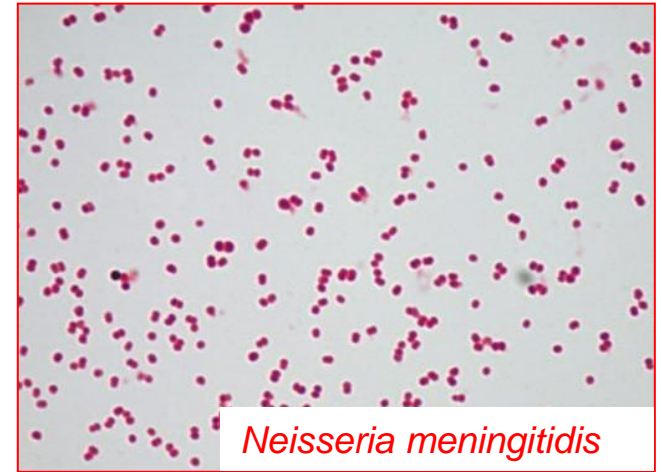


# Patógenos - MBA

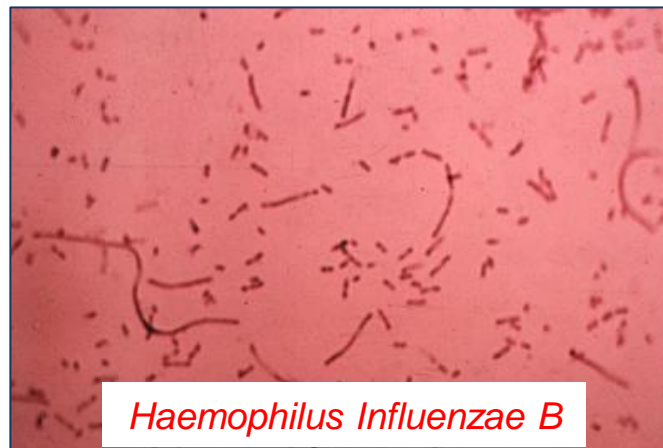
## Exame direto do LCR: Coloração de GRAM



**Diplococos Gram +**



**Diplococos Gram -**



**Cocobacilo Gram -**

# Fisiopatologia – Mecanismos de Invasão

- Adesão bacteriana (mucosa nasofaringe)
- Colonização:
  - Agentes causais da meningite bacteriana aguda adquiridas na comunidade tem a capacidade de **colonizar** membranas mucosas
- Invasão:
  - As bactérias também **tem fatores de virulência** que além de colonizar facilitam a **invasão** da mucosa

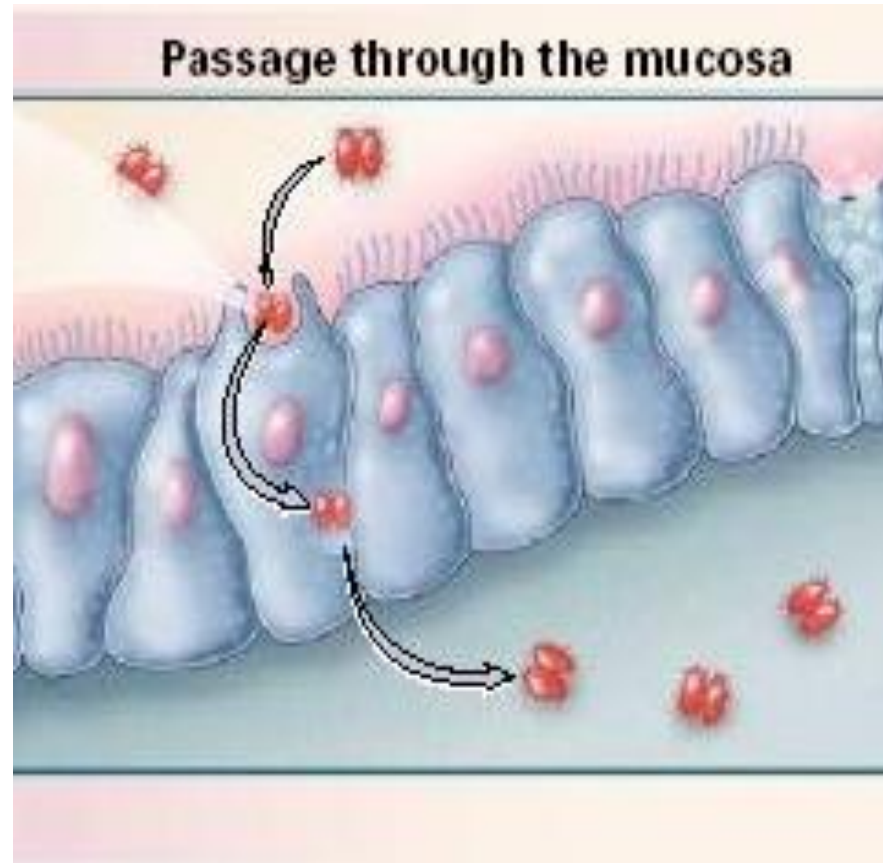
# Fisiopatologia – Mecanismos de Invasão

Nasopharyngeal mucosa



Attachment to and interaction with nasopharyngeal epithelium

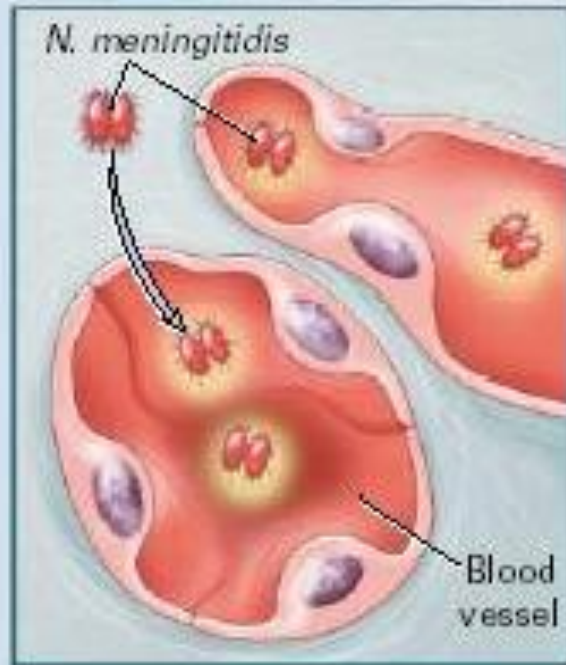
Adesão e Colonização



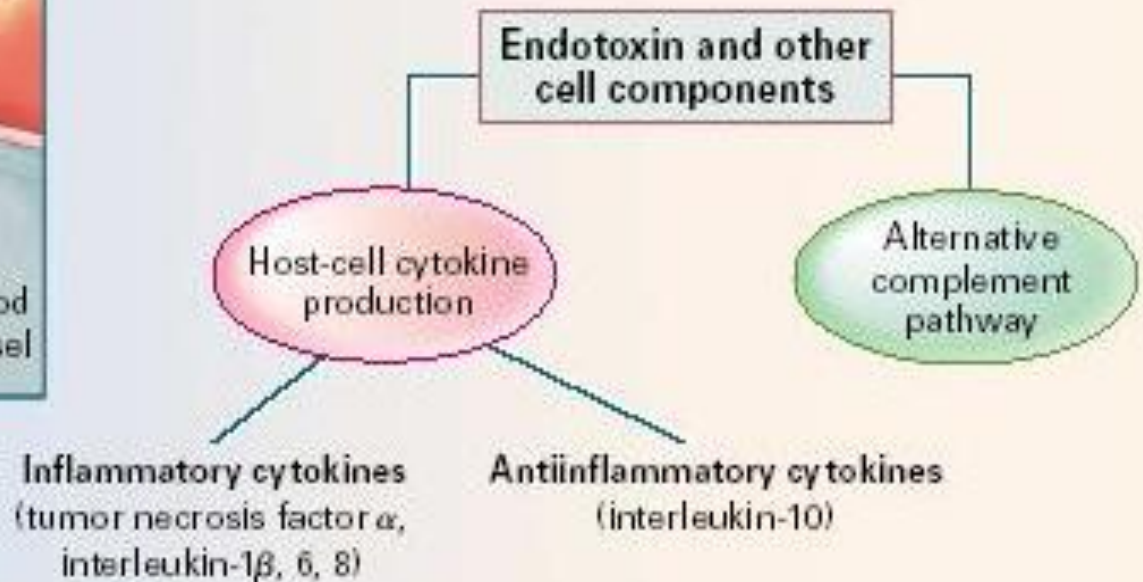
Invasão

# Fisiopatologia – Mecanismos de Invasão

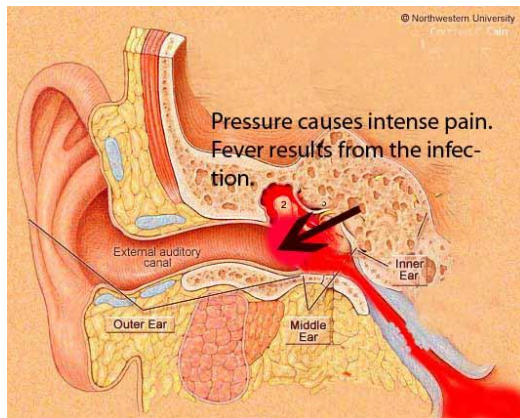
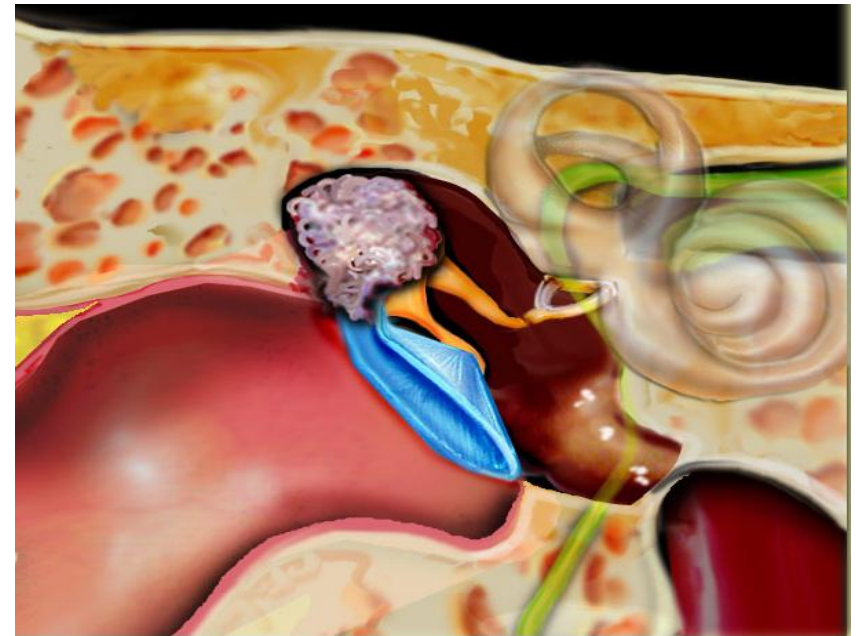
## Survival in the bloodstream



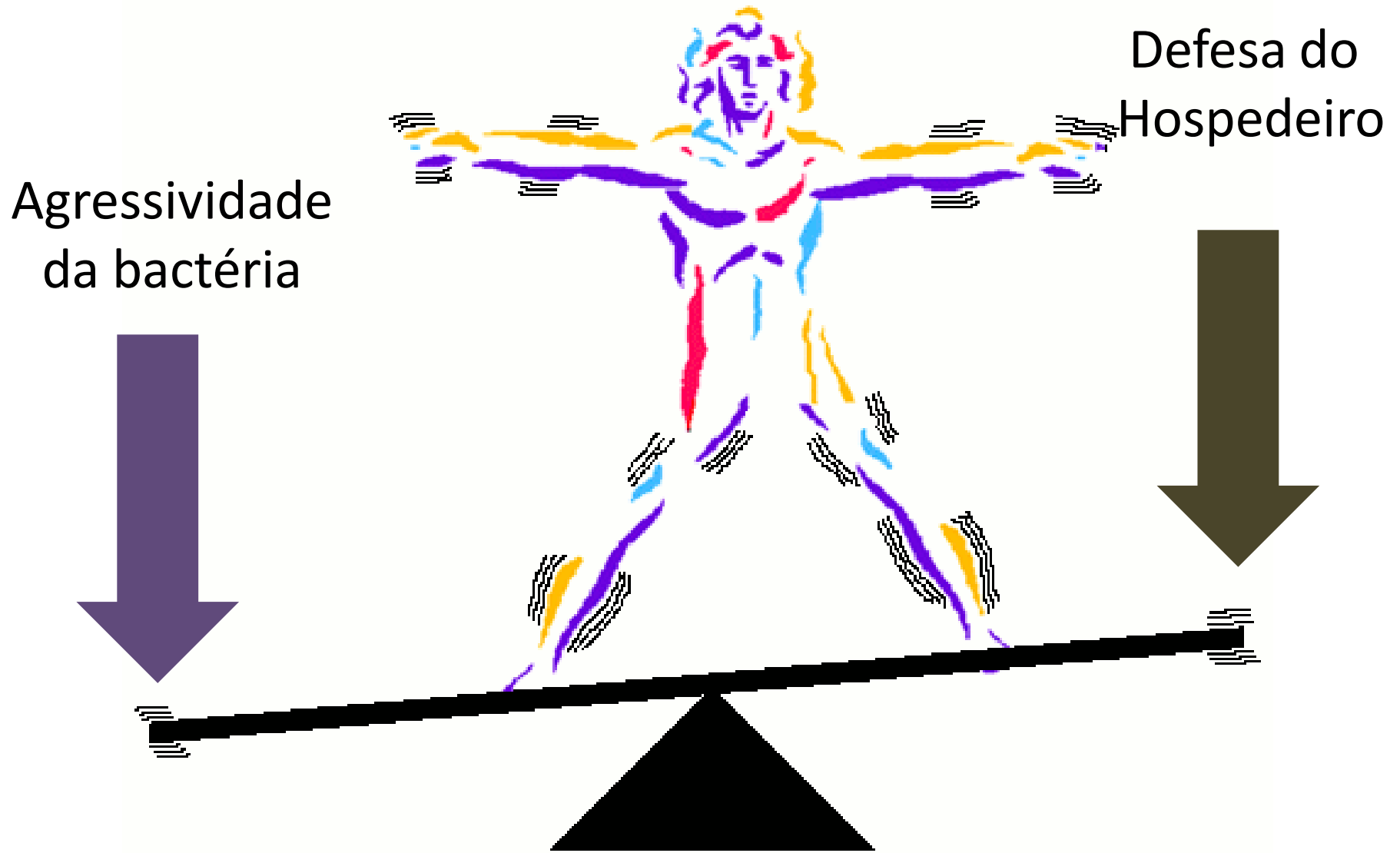
- Factors affecting intravascular survival**
- Capsule: protects against complement-mediated bacteriolysis and phagocytosis
  - Acquisition of iron from transferrin



# Fisiopatologia – Mecanismos de Invasão



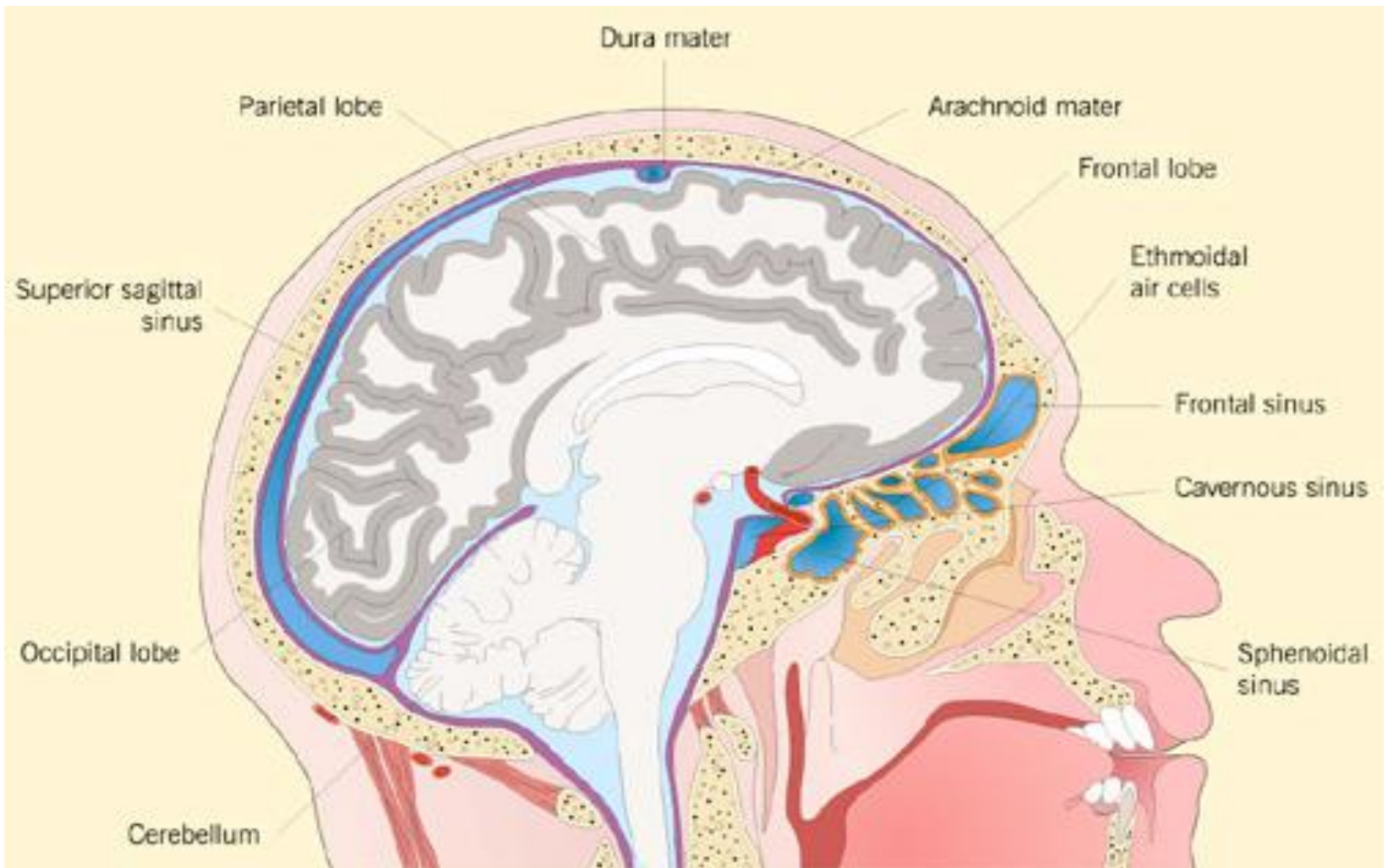
# Fisiopatogenia



# Fisiopatologia – Mecanismos de Defesa

- Mecanismos de defesa contra invasão e infecção do SNC
  - caixa craniana
  - Meninges
  - Barreira hemato-liquórica
  - Barreira hemato-encefálica

# Mecanismos de Defesa

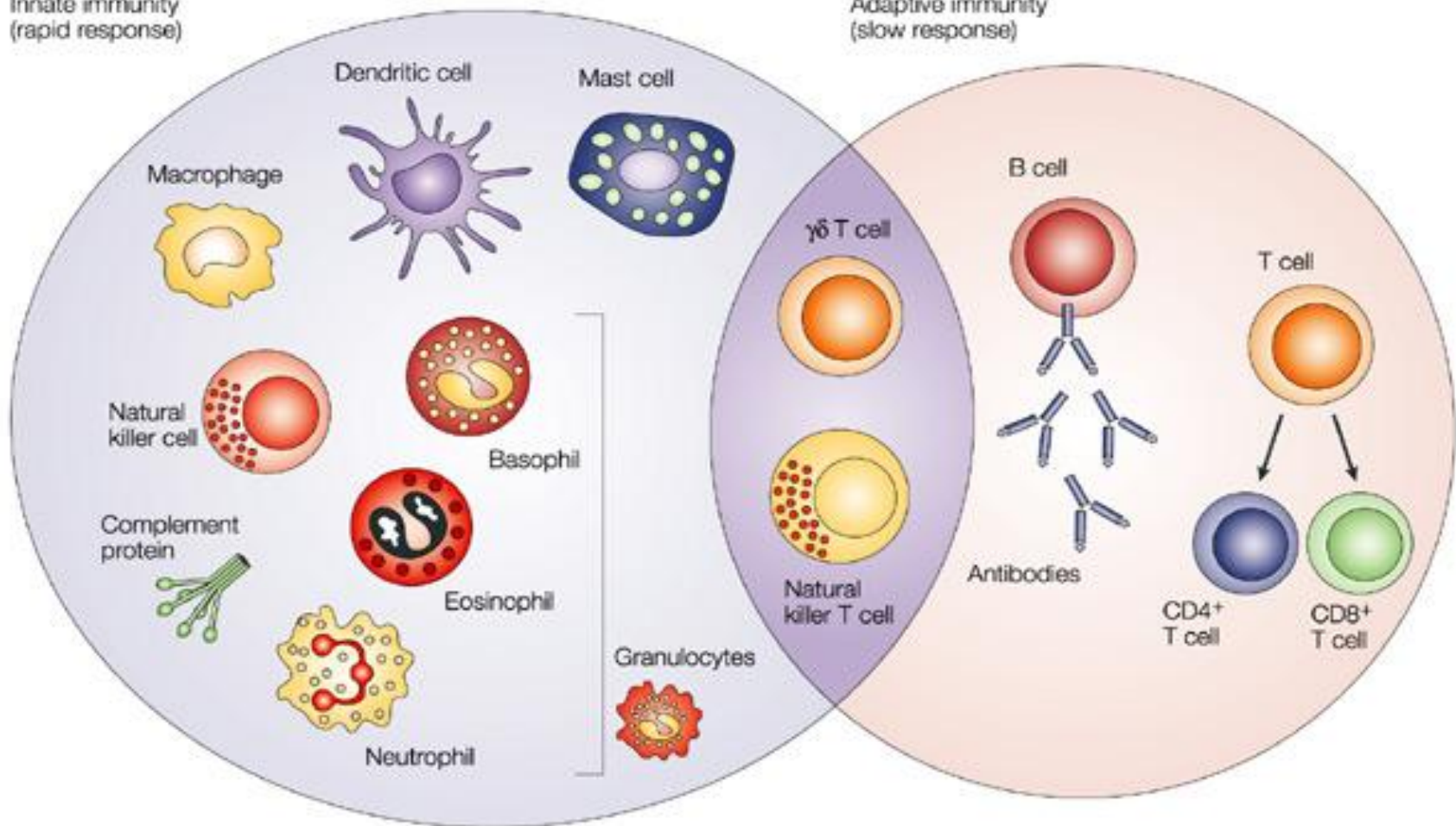




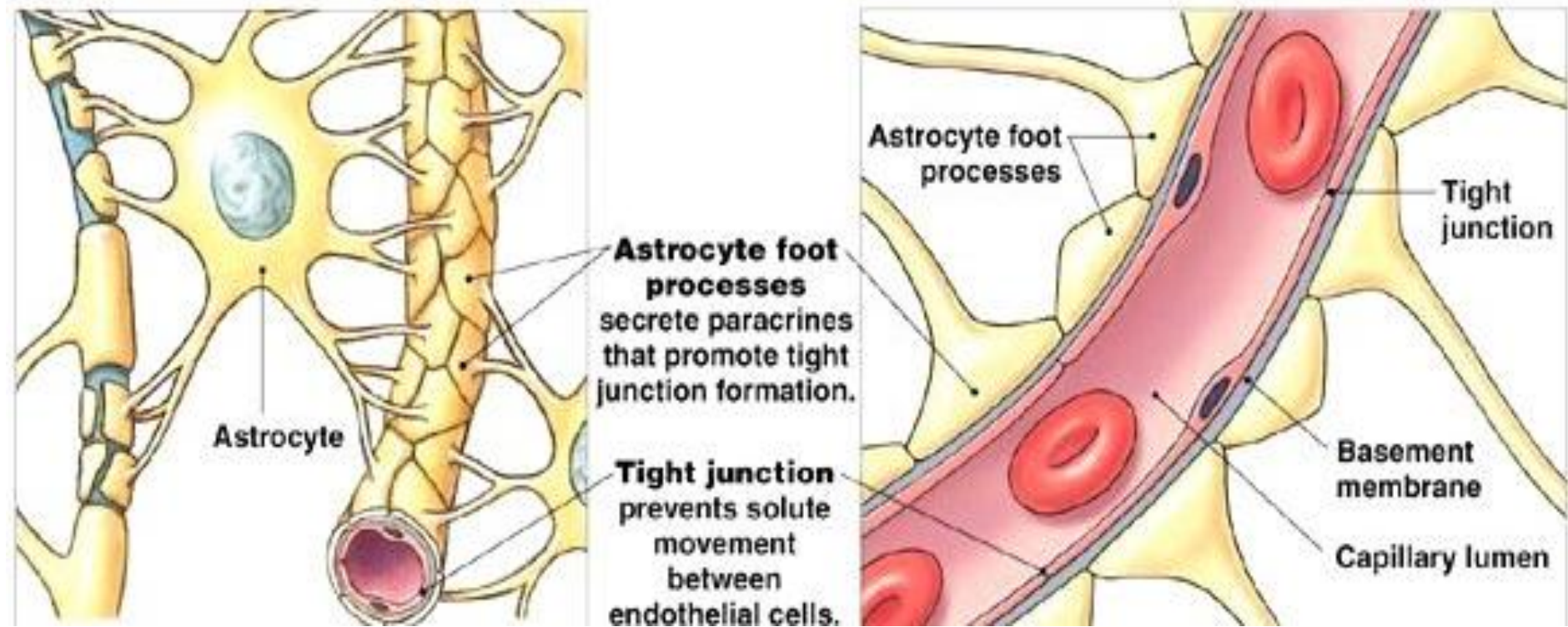
# Mecanismos de Defesa

Innate immunity  
(rapid response)

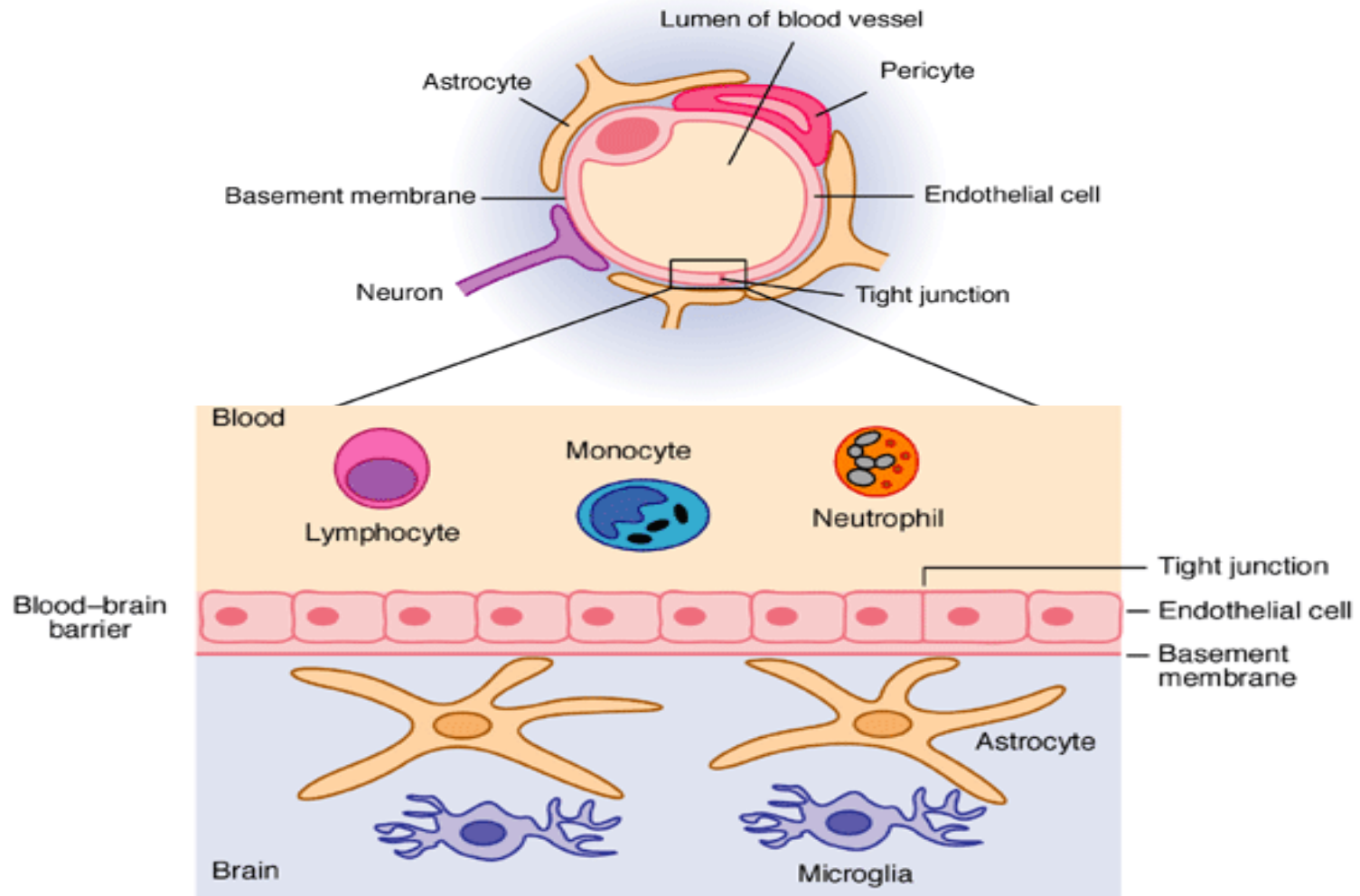
Adaptive immunity  
(slow response)



# Mecanismos de Defesa



# Mecanismos de Defesa

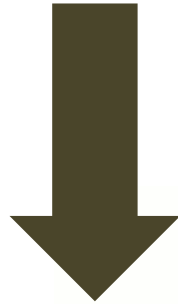


The blood-brain barrier (BBB)

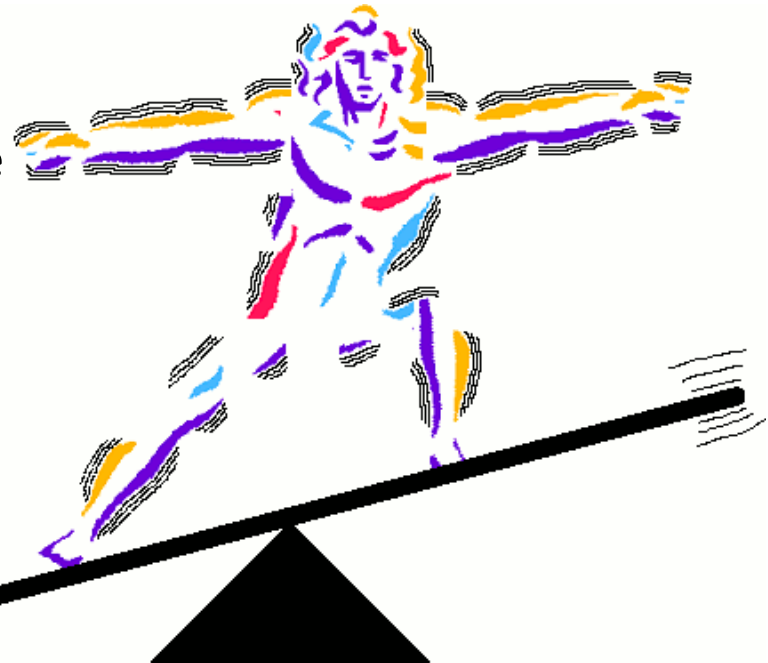
# Infecção → Doença



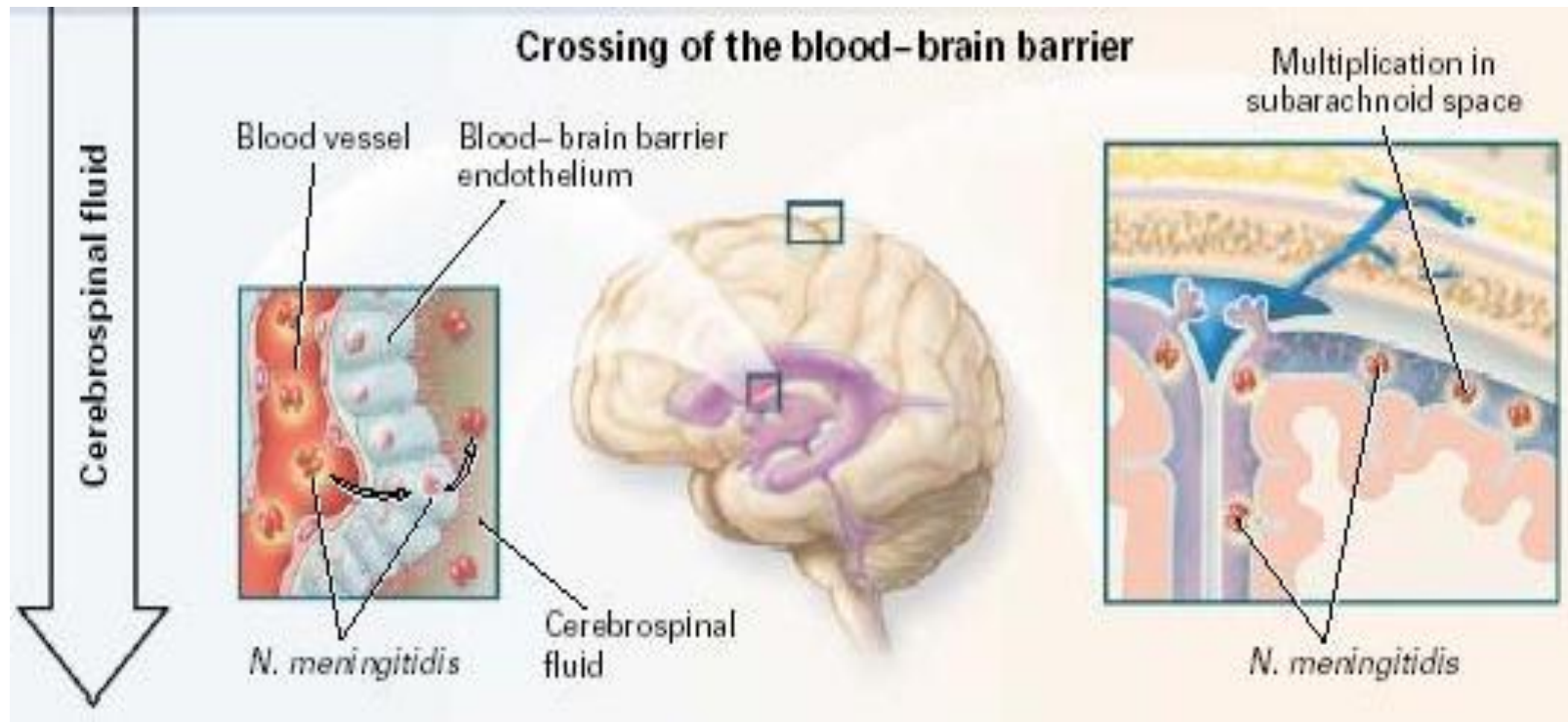
Defesa do  
Hospedeiro



Agressividade  
da bactéria



# Fisiopatologia

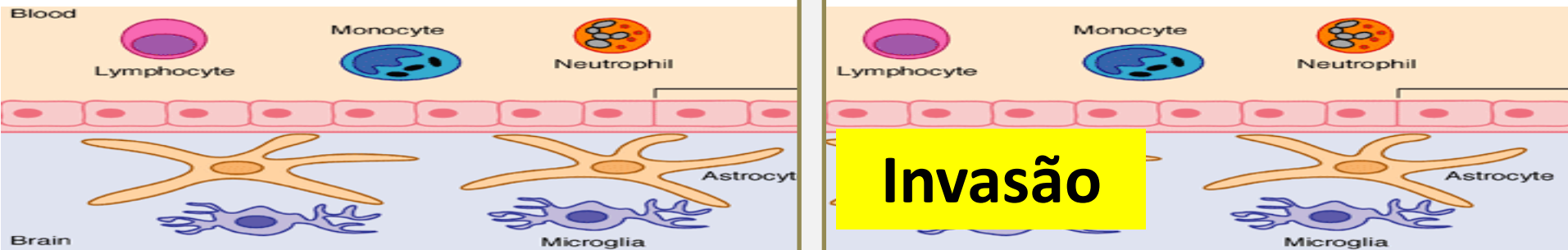


# Fisiopatologia

- Mecanismos de dano nas MBA
  - Apoptose das células neuronais (hipocampo)
  - Necrose de substância branca
    - Vasculite
    - Isquemia focal
    - Trombose venosa
  - Edema

**Foco infeccioso próximo SNC**

**Bacteremia**



**Invasão**

Multiplicação no espaço subaracnóide

Liberação substâncias Tóxicas + Ativação resposta imune inata + Pró inflamatórias

Estimulação e/ou toxicidade Células da glia

Invasão de Leucócitos

Aumento permeabilidade da barreira

Lesão neuronal

vasculite

↑ resistência à reabsorção LCR

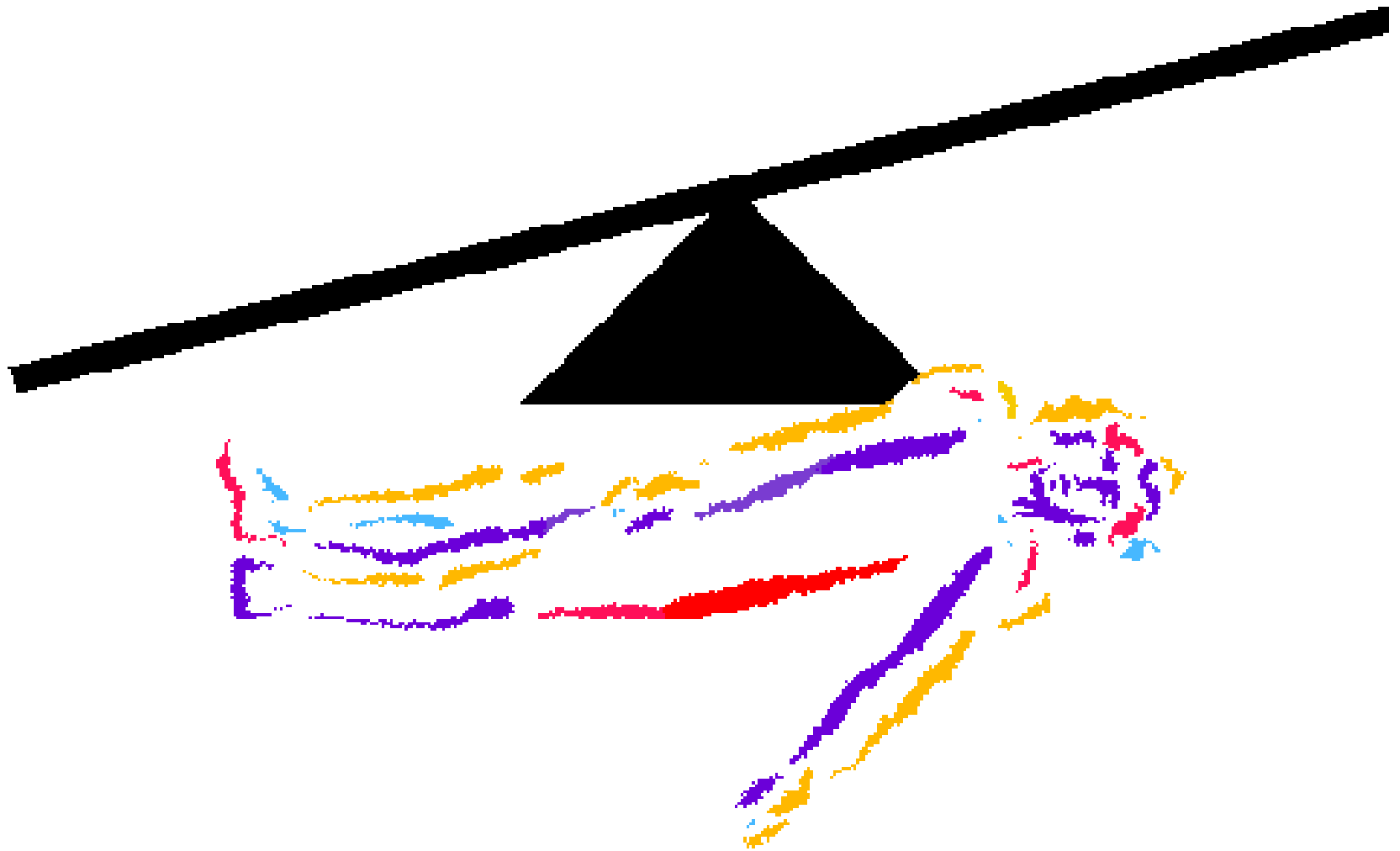
Isquemia

**Edema Citotóxico**

**Edema intersticial**

**Edema vasogênico**

# Fisiopatogenia





# Quadro Clínico

- Febre
- Cefaléia holocraniana
- Rigidez de nuca
- Vômitos em jato
- Sinais meníngeos (Brudzinski, Kernig e Lasègue)
- Redução do nível de consciência e convulsão

# Quadro Clínico

## Sinais e Sintomas Iniciais na MBA

Cefaléia	$\geq 90\%$
Febre	$\geq 90\%$
Meningismo	$\geq 85\%$
Alteração sensorial	$> 80\%$
Sina de Kernig	$\geq 50\%$
Sinal de Brudzinski	$\geq 50\%$
Vômito	$\sim 35\%$
Convulsão	$\sim 30\%$
Sinais focais	10–20%
Papiledema	$< 1\%$

Síndrome  
Infecçiosa



Síndrome  
HIC



Irritação  
meníngea

# Quadro Clínico

- Tríade: Febre, alteração do estado mental e rigidez de nuca **presentes** em 44% a 66% dos casos de MBA
- Cefaléia + Tríade → 2 destes 4 sintomas estão presentes em 95% dos casos de MBA

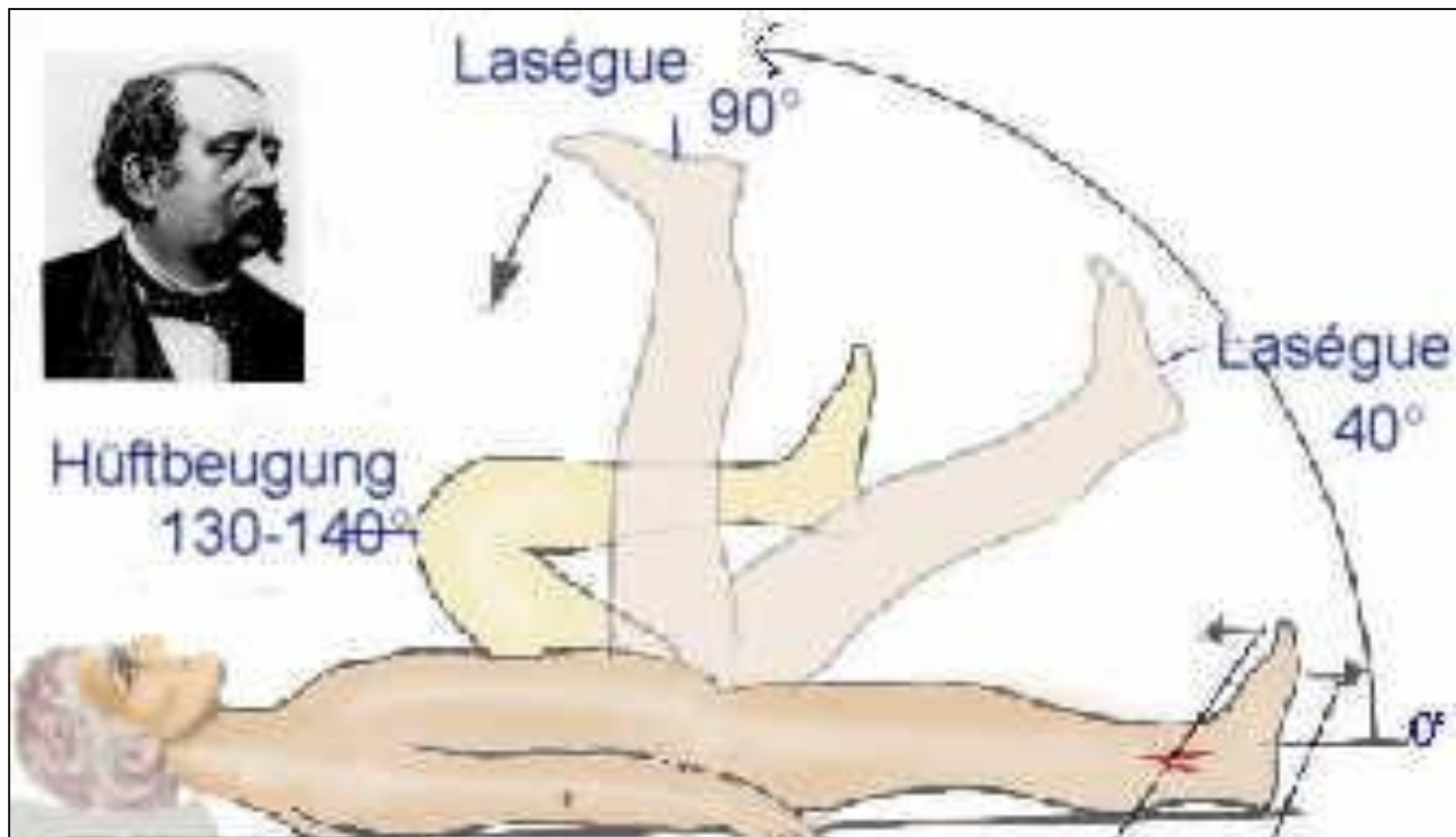
# Irritação Meníngea



# Irritação Meníngea



# Irritação Meníngea



# Quadro Clínico

- Apresentação clínica é fortemente influenciada pela resposta imune do hospedeiro
  - Idade
  - comorbidades
- Ruptura de barreiras anatômicas
  - Trauma
  - Foco infeccioso próximo SNC



# Quadro Clínico

- Em crianças menores e neonatos:
  - Letargia
  - febre
  - Choro e Irritabilidade
  - Icterícia
  - Vômito e diarreia
  - Convulsões

# Meningite Meningocócica



A



"Duas horas após o início de febre e mal-estar, um adolescente de 15 anos passou a ter taquicardia, taquipnéia e ficou inconsciente"

Schoeller, T. et al. N Engl J Med 2001;344:1372

# Meningite Meningocócica



Púrpura Fulminans



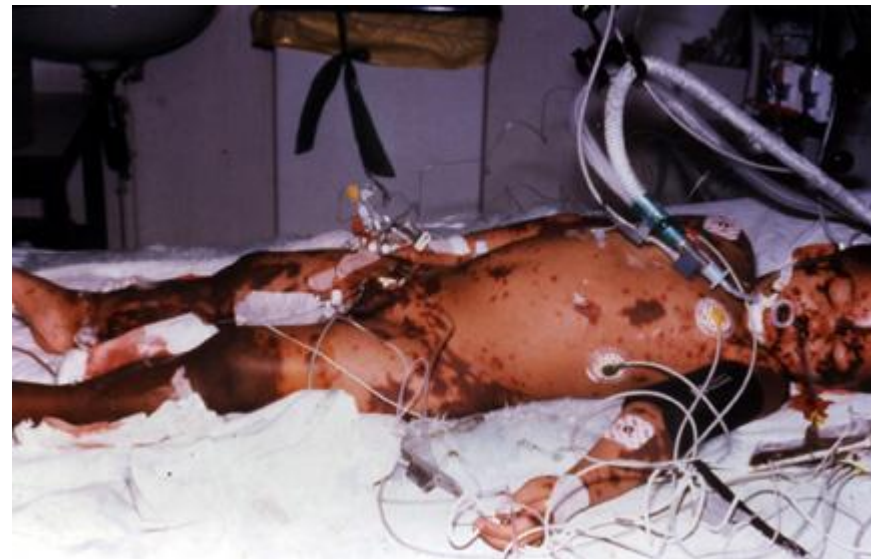
# Meningite Meningocócica



Púrpura Fulminans

# Síndrome de Waterhouse-Friederichsen

- Sepsis fulminante com toxemia causada pelo meningococo
- Hemorragia da cápsula suprarrenal
- Púrpura
- Choque
- Sinais meníngeos

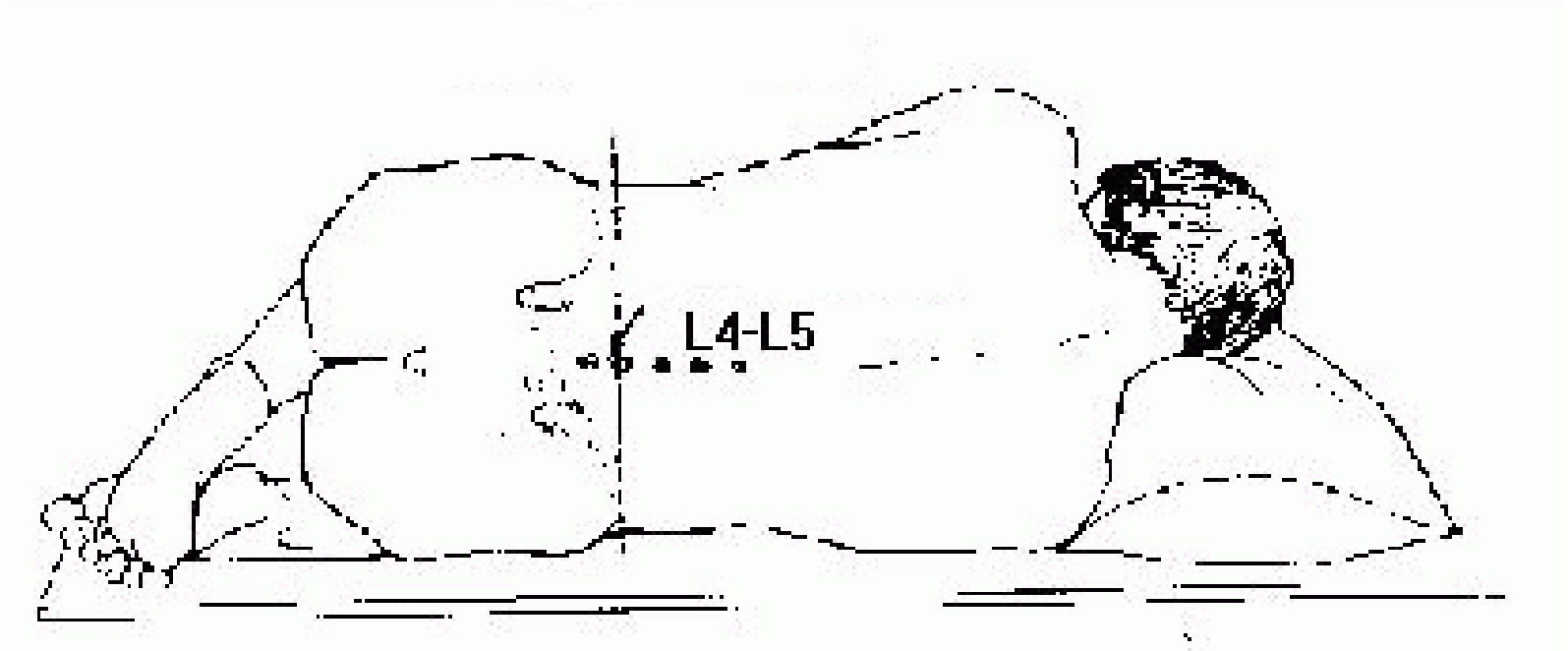


# Diagnóstico Diferencial

- Meningite Tuberculosa
  - Tende a ser crônica
- Meningite Viral
  - Muito semelhante, mas quadro + benigno (dd exame líquido)
- Encefalites (Herpes)
  - Geralmente com alteração da consciência
- Hemorragia subdural

# Exames Complementares

- Punção lombar + Coloração por Gram + Cultura  
→ **Padrão Ouro** para confirmação diagnóstica



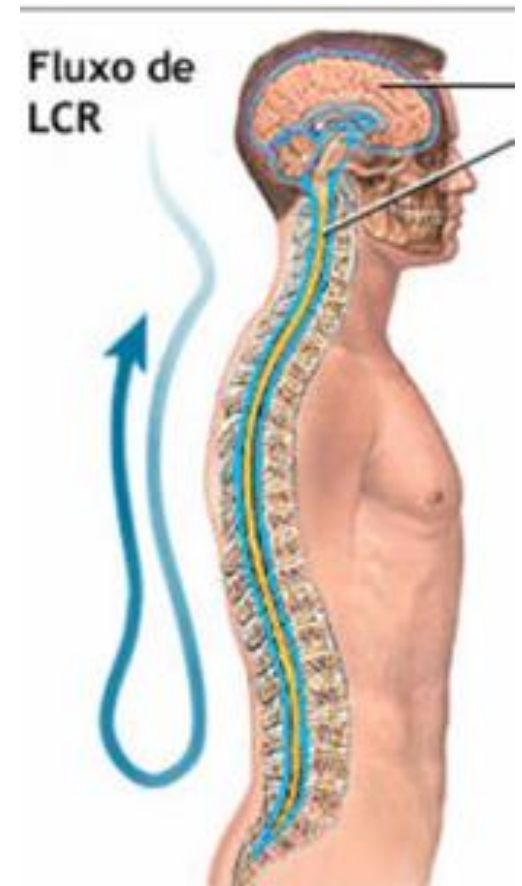
# Exames Complementares

- CT de crânio tem sido feita previamente à punção lombar
  - Identificar edema e sinais de HIC
  - Lesões expansivas intracranianas
- **Objetivo:** Minimizar risco de herniação do uncus ou tonsilas cerebelares pós punção



# Exames Complementares

- Indicações formais de CT pré punção:
  - Coma
  - Hemiparesia
    - Sinais localizatórios
  - Papiledema

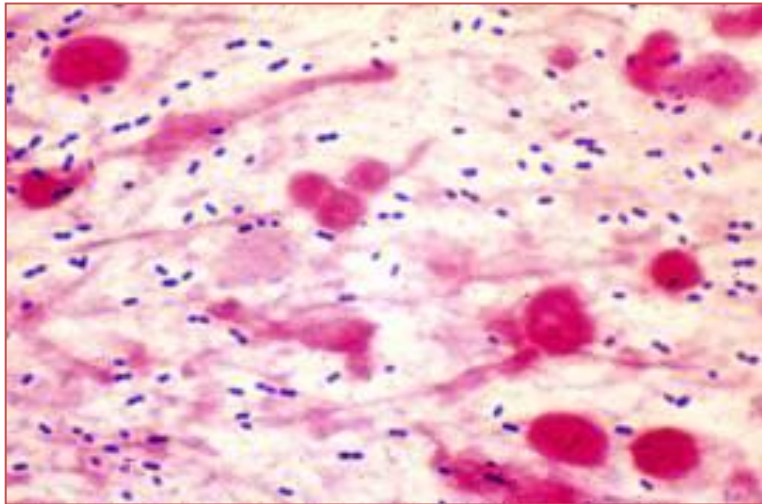


# Estudo do Líquor

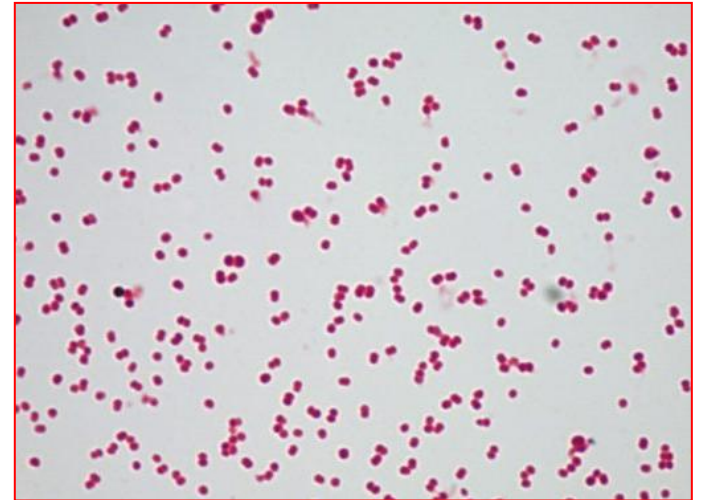
Tipo de Meningite	Células	Diferencial	Pressão	Proteínas	Glicose
<b>Virais</b>	< 200	LM	Normal ou ↑	< 100	Normal
<b>Granulomatosas</b>	< 600	LM	↑↑↑↑	> 100	< 40
<b>Purulentas</b>	> 1000	N	↑↑↑	> 100	< 40
<b>LCR normal</b>	< 5	LM	70-180	15-45	2/3 do Plasma

# Diagnóstico Microbiológico

- Pesquisa direta com coloração por Gram



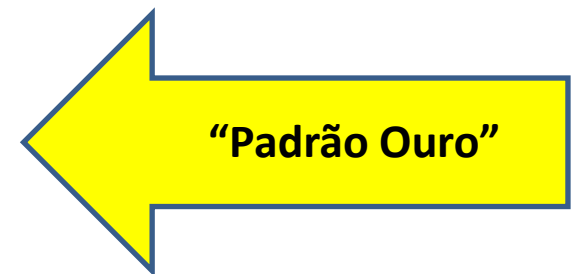
Cocos Gram +



Diplococos Gram -

# Diagnóstico Microbiológico

- Pesquisa de Antígenos bacterianos no líquido (Látex)
  - *S. Pneumoniae*
  - Meningococo
  - *H. Influenzae B*
- PCR (amplificação DNA – incomum na rotina)
- Cultura do Líquor + Antibiograma
- Hemocultura + Antibiograma

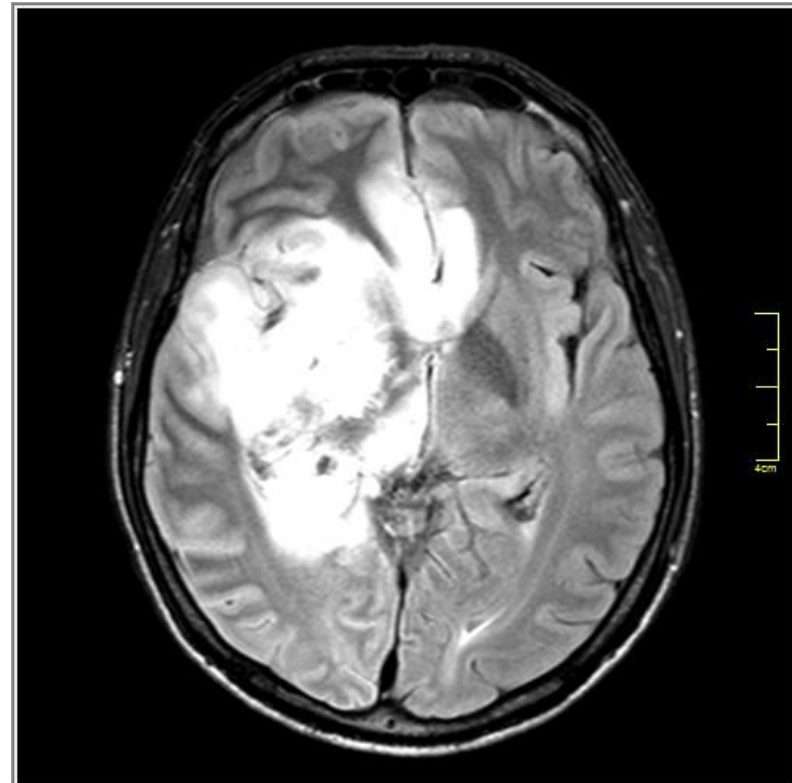


# “Pistas” Complementares

- Hemograma com leucocitose e desvio a Esq
- Lactato no LCR ( $> 4,2$  mmol/L)
  - Sensível mas pouco específico
- Proteína C Reativa (PCR)
- Procalcitonina no soro
  - Auxilia a distinguir Meningite bacteriana de meningite não Bacteriana

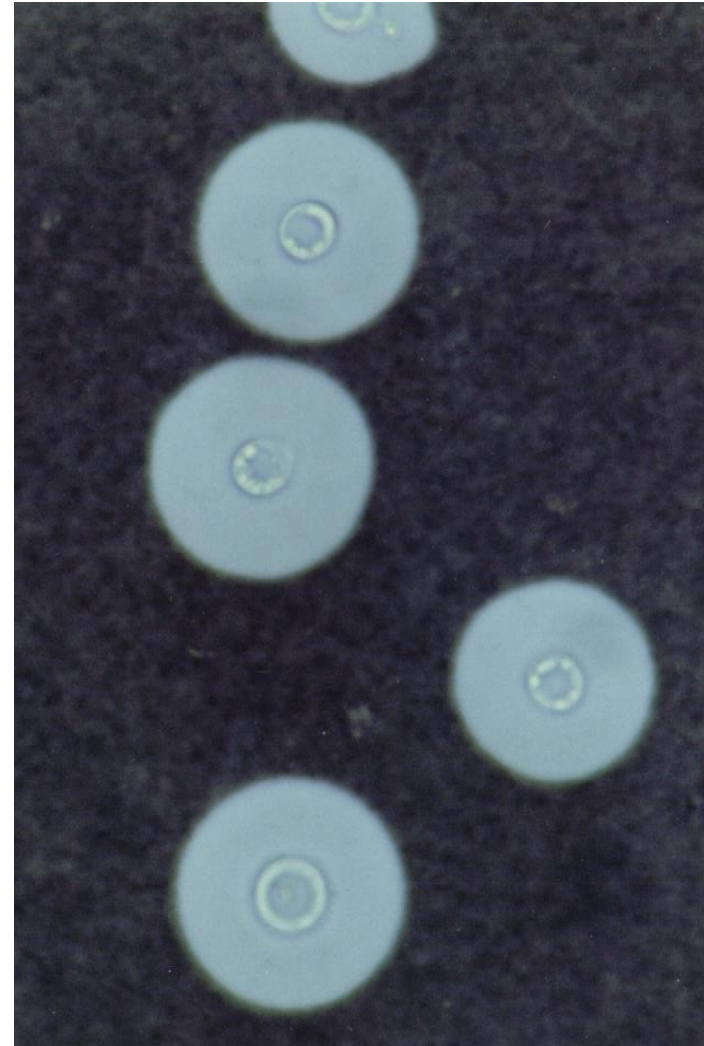
# Exames Complementares- Meningite viral

- Na suspeita de meningite por Herpes vírus
  - Neuroimagem (RNM)
    - Imagem temporal
  - Eletroencefalograma
    - Alteração topografia temporal
  - PCR:
    - geralmente é a forma de diagnóstico etiológico definitivo



# Exames Complementares- Meningite criptocócica

- Na suspeita de criptococos
  - ELISA para HIV
  - Pesquisa direta do fungo no LCR:  
Tinta da China
  - Pesquisa de Ag criptocócico –  
Criptolátex
  - Cultura do fungo



# Tratamento: Princípios Gerais

- Administração precoce do antibiótico (empírica)
  - Não aguardar exames. Aplicar antes de encaminhar
- Utilizar doses elevadas, e por via endovenosa
  - Necessidade de altos níveis plasmáticos para boa concentração SNC
  - Com recuperação permeabilidade a drogas diminui
- Utilizar drogas com efeito bactericida e amplo espectro
- Optar por drogas com boa penetração no SNC



# Terapia empírica na MBA

- Considerar fatores que auxiliam a guiar o diagnóstico etiológico:
  - Idade
  - Focos sépticos primários
  - Estado imune do paciente
  - TCE prévio
  - doenças prévias (otites, NEC, etc)

# Terapia empírica na MBA

- 3 meses a 18 anos (meningo, pneumo, Haemophilus)
  - Ceftriaxona ou cefotaxima (escolha)
  - Meropenem ou Cloranfenicol
- 18 a 50 anos (pneumo, meningo, Haemophilus)
  - Ceftriaxona ou cefotaxima (escolha)
  - Meropenem ou Cloranfenicol
- > 50 anos (pneumo, Listeria e bacilos Gram neg.)
  - Ampicilina + Ceftriaxona
  - Ampicilina + Fluoroquinolona

# Tratamento

Agentes	Antibióticos	Duração
<i>N. meningitidis</i>	Pen. Cristalina Ampicilina	7 dias
<i>Haemophilus sp</i>	Ceftriaxona	7 a 10 dias
Pneumococos	Penicilina Cristalina	10 a 14 dias
<i>Staphylococcus</i>	Oxacilina Vancomicina	21 dias
Enterobactérias	Ceftriaxona	14 a 21 dias

# Tratamento

- Corticóide associado
  - Existe controvérsias a respeito
  - Estudos sugerem benefício do uso ??
  - Outros não identificam qualquer interferencia na mortalidade por meningite??
  - Dexametasona
    - 0,15 mg/Kg cada 6 horas até dose máxima de 40 mg/dia
    - Iniciar junto com ATB e usar por 2 a 4 dias (IDSA)
    - Alguns autores indicam apenas se Glasgow  $\leq$  11

# Tratamento

- Quimioprofilaxia
  - IMPORTANTE: evita casos secundários
  - Instituída se possível nas primeiras 24 horas (máximo 30 dias após contato)
  - Indicada para
    - Hemófilos
    - Meningococo

# Tratamento

- Quimioprofilaxia Hemófilos
  - Todas pessoas da residência onde houver + 1 cça < 4 anos
  - Cças institucionalizadas que tiveram contato com caso
  - Todos (adultos e crianças) que tiveram contato íntimo na creche ou escola de cças < 2 anos de idade, que tenha ocorrido 2 ou + casos de meningite
- Esquema
  - Rifampicina: 10mg/Kg (max 600mg)/dia 4 dias

# Tratamento

- Quimioprofilaxia Meningococo
  - Contatos íntimos da mesma residência e contato com caso de meningite
  - Colegas de creche, berçário, escola e adultos destas instituições que tiveram contato com caso
  - Outros contatos que tiveram contato íntimo com o caso
  - Profissional de saúde que tenha tido contato com secreção sem EPI
- Esquema
  - Rifampicina: 10mg/Kg (max 600mg) 2xx/dia por 2 dias
  - Ciprofloxacina (500mg VO) ou Ceftriaxona (250mg IM) 1x

# Situações Específicas



# Meningite por Listeria (quando pensar?)

- Cocobacilos gram +
- Causa sepse e meningite (neonatos e idosos ou adultos imunodeprimidos)
- Adultos imunodeprimidos
  - Febre + alteração consciência, convulsão, alteração de nervos cranianos
- LCR: pleocitose (neutrofílica ou linfomono). Proteína alta e glicose normal, geralmente
- Tratamento: Ampicilina, 2ª opção o Sulfametoxazol/TMP

# Meningite Viral

- Meningite ou Encefalite por herpes Virus
  - Aciclovir EV altas doses

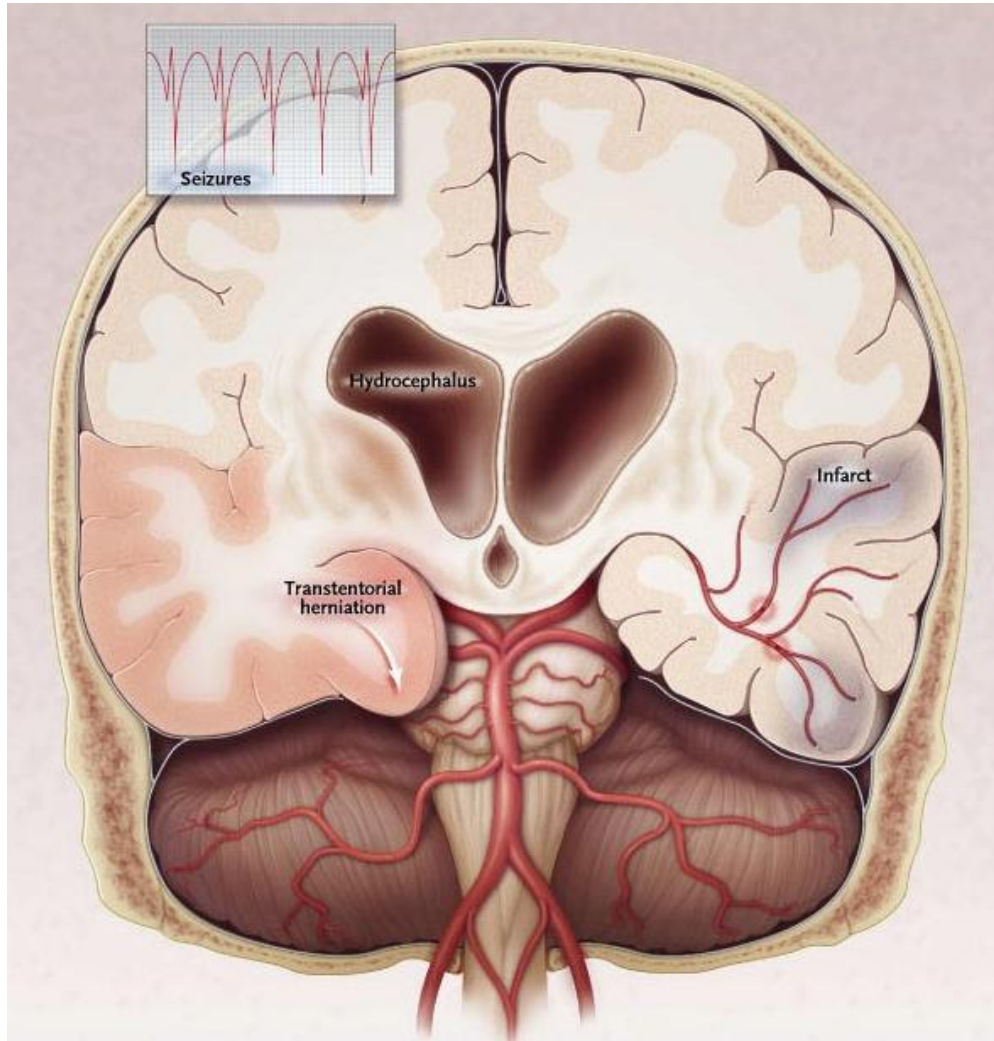
# Meningite Tuberculosa

- RIPE (2 meses)
- RI (7 meses)
  - Associar corticosteróides nas primeiras semanas do tratamento

# Tratamento Complementar

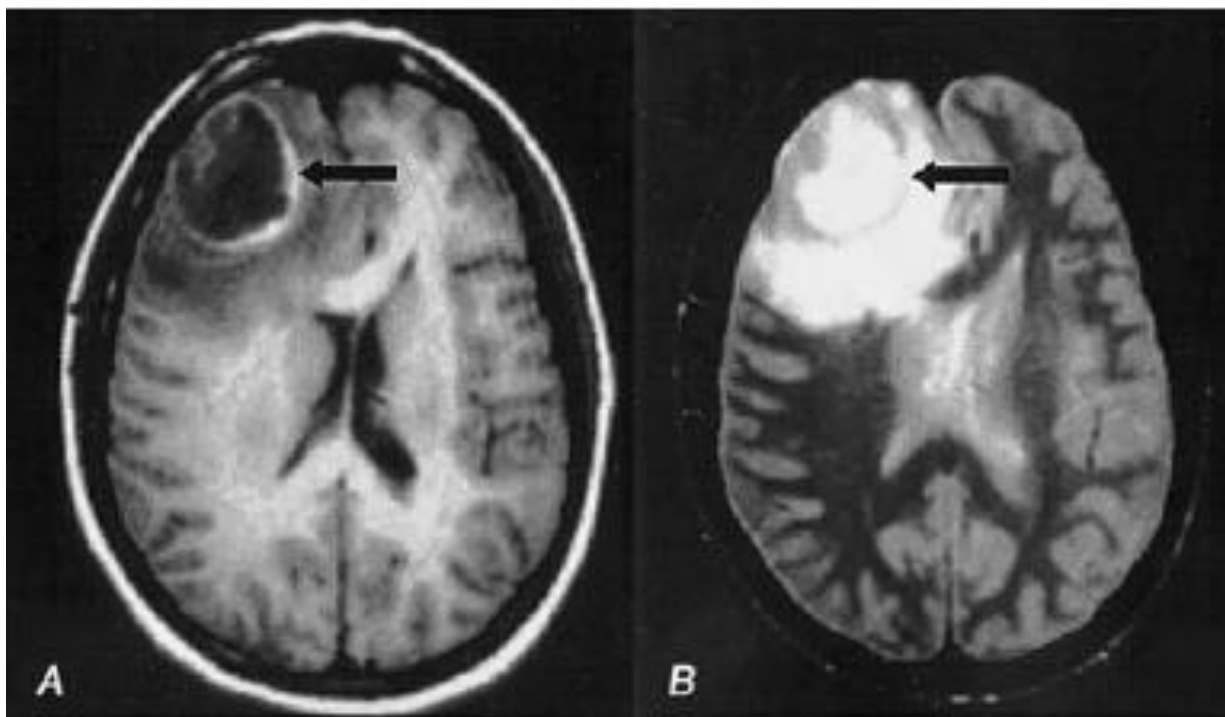
- Suporte de Vida
  - Suporte ventilatório, hemodinâmico, nutricional, metabólico
- Cirurgia:
  - indicada no tratamento das complicações supurativas
    - Abscesso
    - Empiema subdural

# Complicações



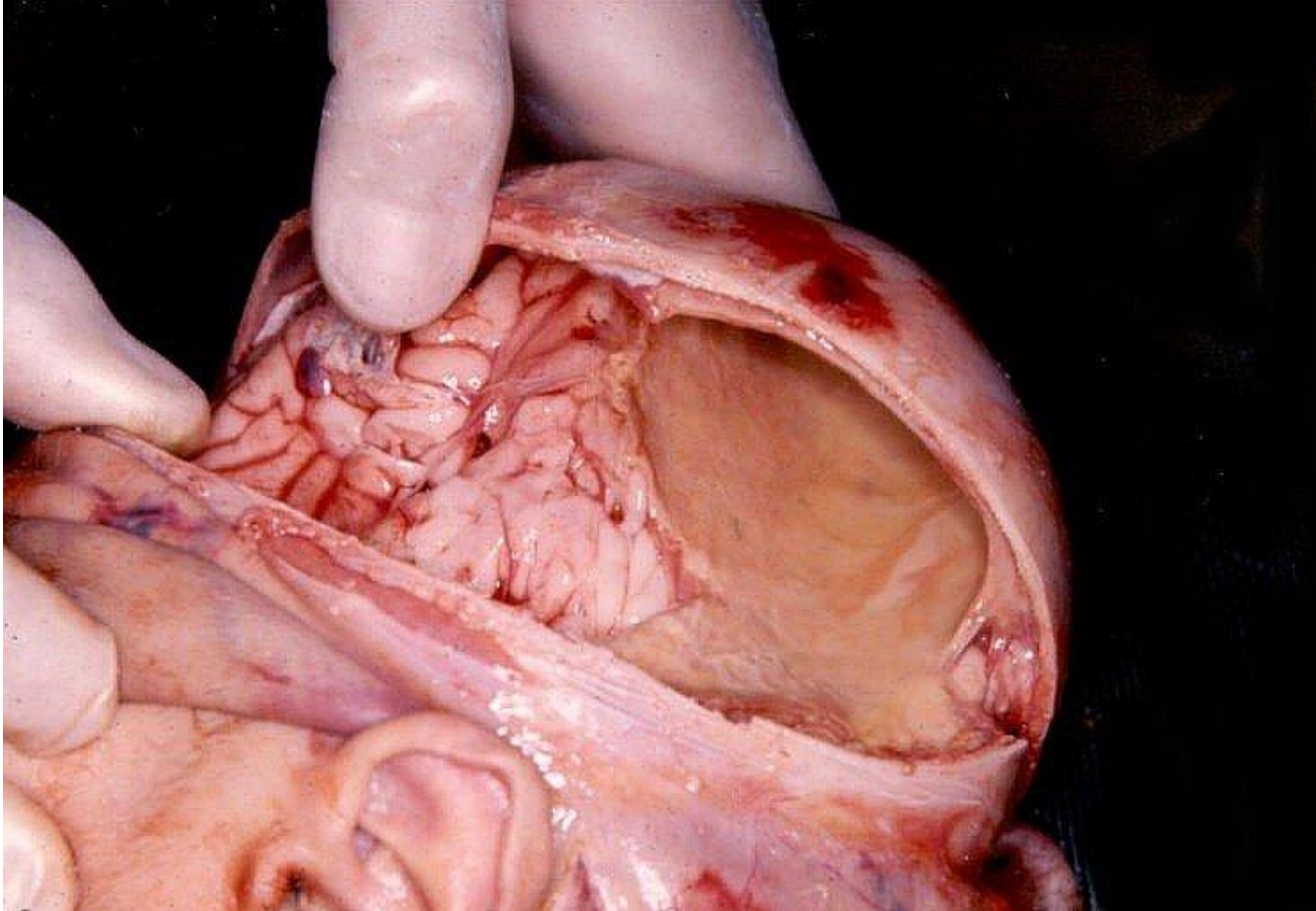
Isquemia

# Complicações Supurativas



Abscesso cerebral

# Complicações Supurativas



Abscesso subdural

# Sequelas Neurológicas

- Fatores associados:
  - Retardo na introdução do tratamento
  - Tratamento inadequado.
- As mais frequentes são:
  - Retardo neuropsicomotor
  - Epilepsia
  - Surdez



# Prevenção

- Vacinação:
  - Pneumococo<sup>10</sup>: polissacarídeos e conjugada para crianças < 2 anos
  - *Haemophilus influenzae* tipo B: em crianças
  - Meningococo
    - Meningo C conjugada (desde 2010 para < 2 anos)
    - A e C: em epidemias



# Prevenção

- Isolamento:
  - Indicação:
    - meningite meningocócica
    - Meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B
  - Tipo:
    - respiratório/gotículas
  - Duração
    - 24h, desde a 1ª dose de antibiótico.

# Dúvidas



Obrigado