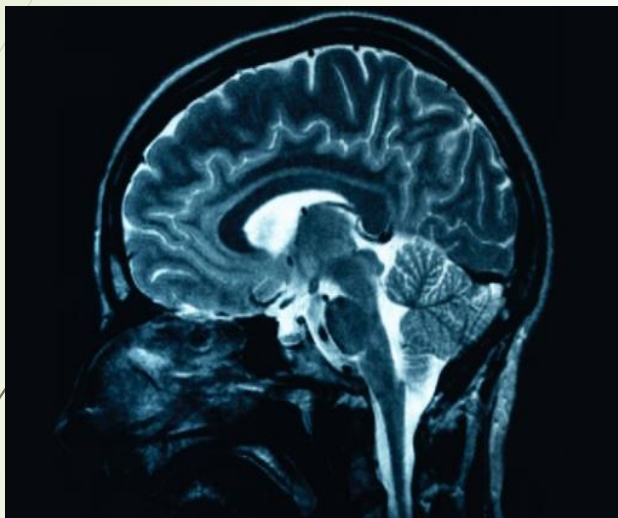




Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo



## Meningites no adulto

**DISCIPLINA: Moléstias Infeciosas e Tropicais RCG0434**

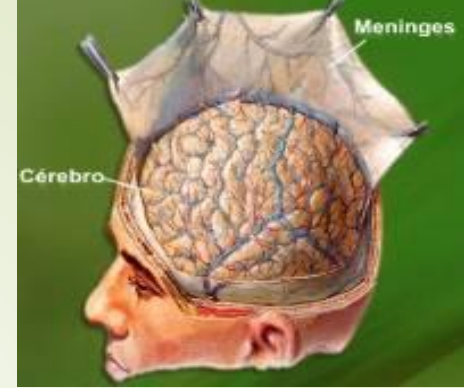
Gilberto Gambero Gaspar  
Médico Infectologista HCRP-FMRP-USP  
Médico Coordenador da CCIH HCRP-USP



# Roteiro da aula

1. Reconhecer a epidemiologia da doença
2. Etiopatogenia da doença
3. Manifestações clínicas
4. Prevenção e tratamento

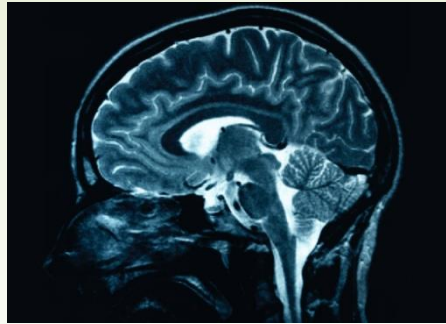
# Definições



- ➔ **Meningite:** processo inflamatório acometendo as meninges e o espaço subaracnóideo.
- ➔ **Meningoencefalite:** acometimento das meninges e SNC.
- ➔ **Bactérias e vírus** são os agentes mais comuns

# Aspectos Gerais

- O Sistema nervoso central (SNC) é sede de infecção por diferentes agentes:
  - Vírus
  - Bactérias ★
  - Fungos
  - Helmintos
  - Protozoários
- Algumas doenças não infecciosas simulam infecção do SNC:



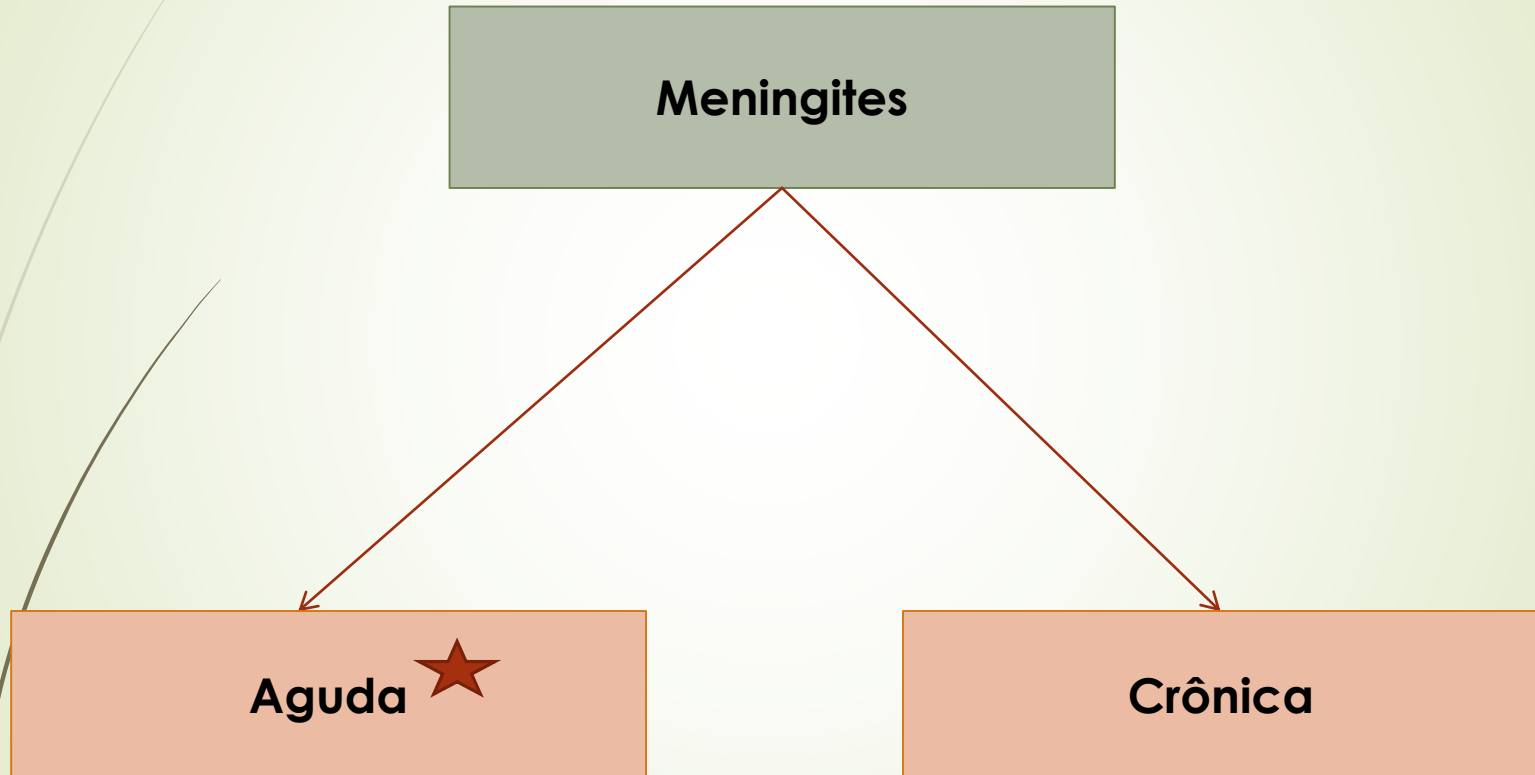
## Infecções do SNC

**Meningites**

**Encefalites**

**Síndromes focais:**  
Abscesso  
Empiema subdural  
Abscesso epidural

# Classificação das meningites





# Agentes etiológicos das meningites

Bactérias	Vírus	Outros
<b>Formas Agudas</b>		<b>Formas Crônicas</b>

# Meningites agudas no adulto



**Epidemiologia e Etiologia**



# Causas Virais





# Epidemiologia

- Causa mais comum de meningite
- Principal causa da síndrome da meningite asséptica:
  - Pleocitose linfocitária
  - Causa não definida inicialmente

# Agente etiológico

## Principais agentes das meningites virais

✓ **Enterovirus:**

- Transmissão fecal-oral
- Principais agentes:
  - Echovirus
  - Coxsackievirus
  - Enterovírus

✓ **Herpesvirus:**

HSV 1  
HSV 2  
Varicella-Zoster  
Citomegalovirus  
Epstein-Barr  
Herpes vírus humano 6, 7 e 8

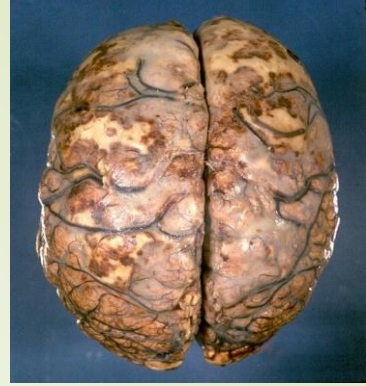
✓ **Vírus da caxumba**

✓ **Vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

# Causas Bacterianas



# Epidemiologia



Meninigitas Purulentas → M. Bacterianas Agudas

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

# Epidemiologia

- 1,2 milhões de casos no Mundo
- 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%



# Epidemiologia

- **1977:** Estudo Nacional (EUA) do CDC, prospectivo:
  - 13.974 casos de 1978 a 1981
  - 76% casos em crianças < 1 ano
  - 80% dos casos: *H. influenzae*; *N. meningitidis*; *S. pneumoniae*
- **Até 1990:** Estudos retrospectivos e com pequenas populações:
  - 70% dos casos: *H. influenzae*; *N. meningitidis*; *S. pneumoniae*



# Epidemiologia

A incidência e prevalência dependem de fatores tais como:

- Faixa etária do paciente
- Variação sazonal
- Ocupação (militares, estudantes)
- Estado imunológico
- Patologias pregressas
- Traumas, uso de drogas injetáveis, etc.

# Epidemiologia

**Origem da Meningite  
bacteriana**

```
graph TD; A[Origem da Meningite bacteriana] --> B[Comunidade]; A --> C[Hospitalar];
```

**Comunidade**

**Hospitalar**

# Agente Etiológico

## ► Principais agentes:

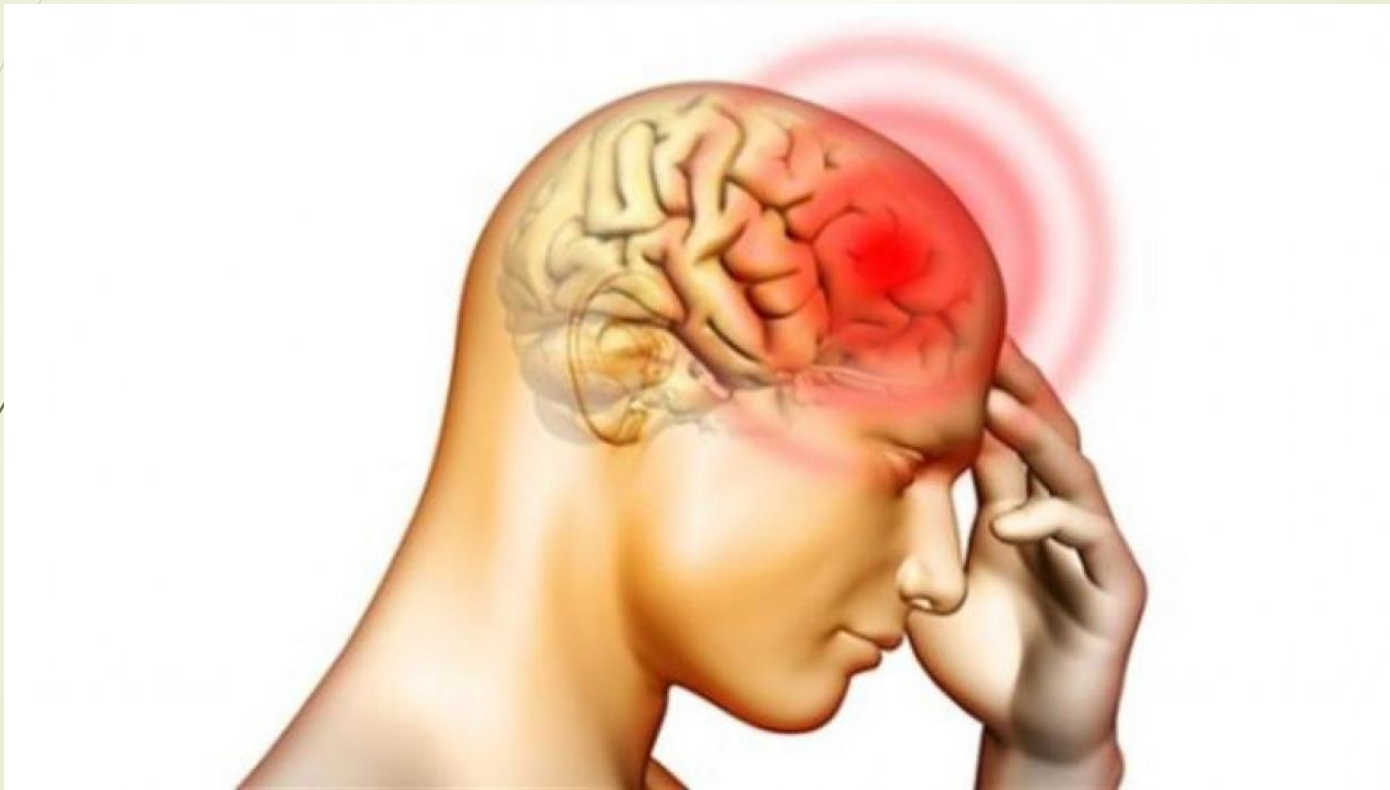
### ***Principais agentes:***

*Streptococcus pneumoniae*

*Neisseria meningitidis*

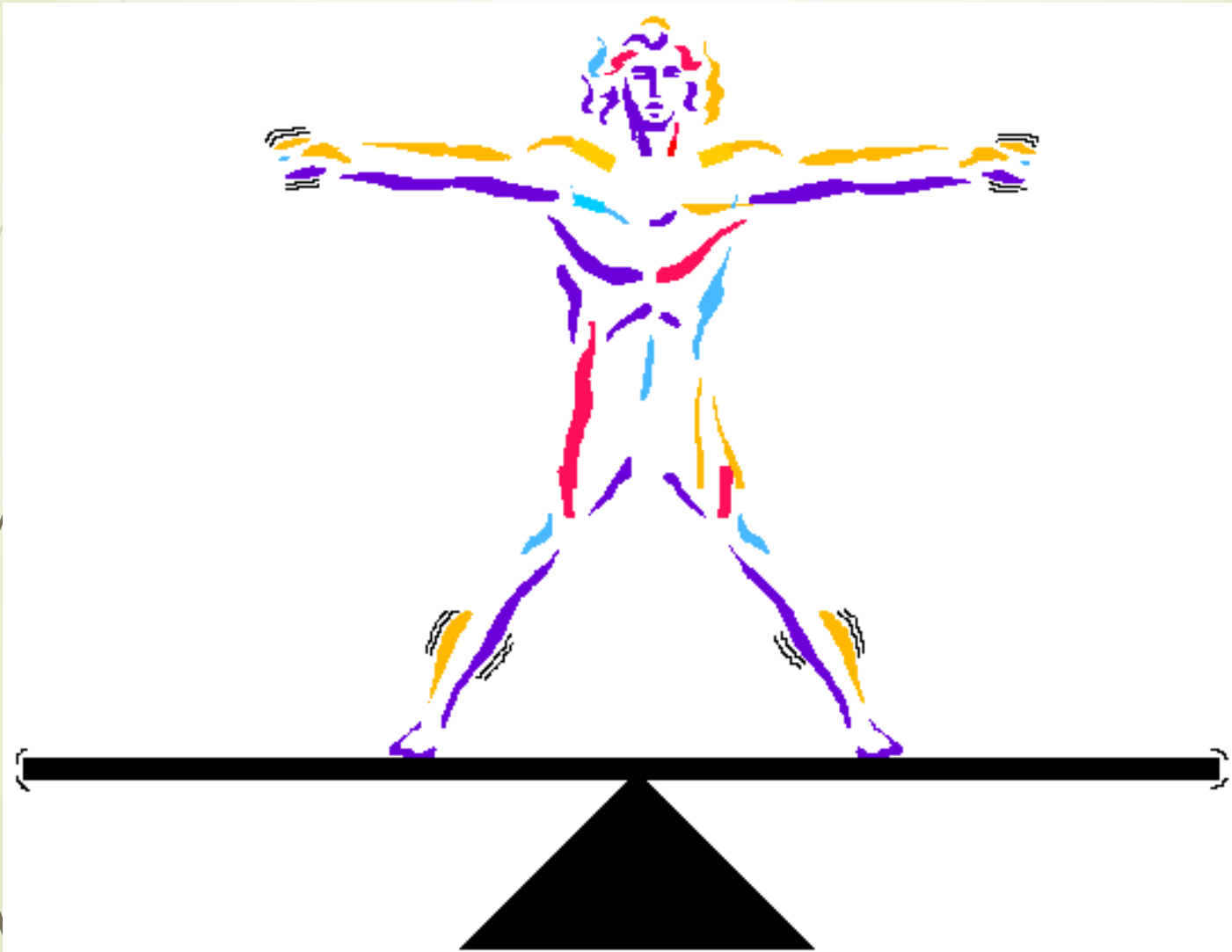
**Os demais agentes quando devemos pensar?**

# Meningites agudas no adulto



**Patogênese e Fisiopatologia**

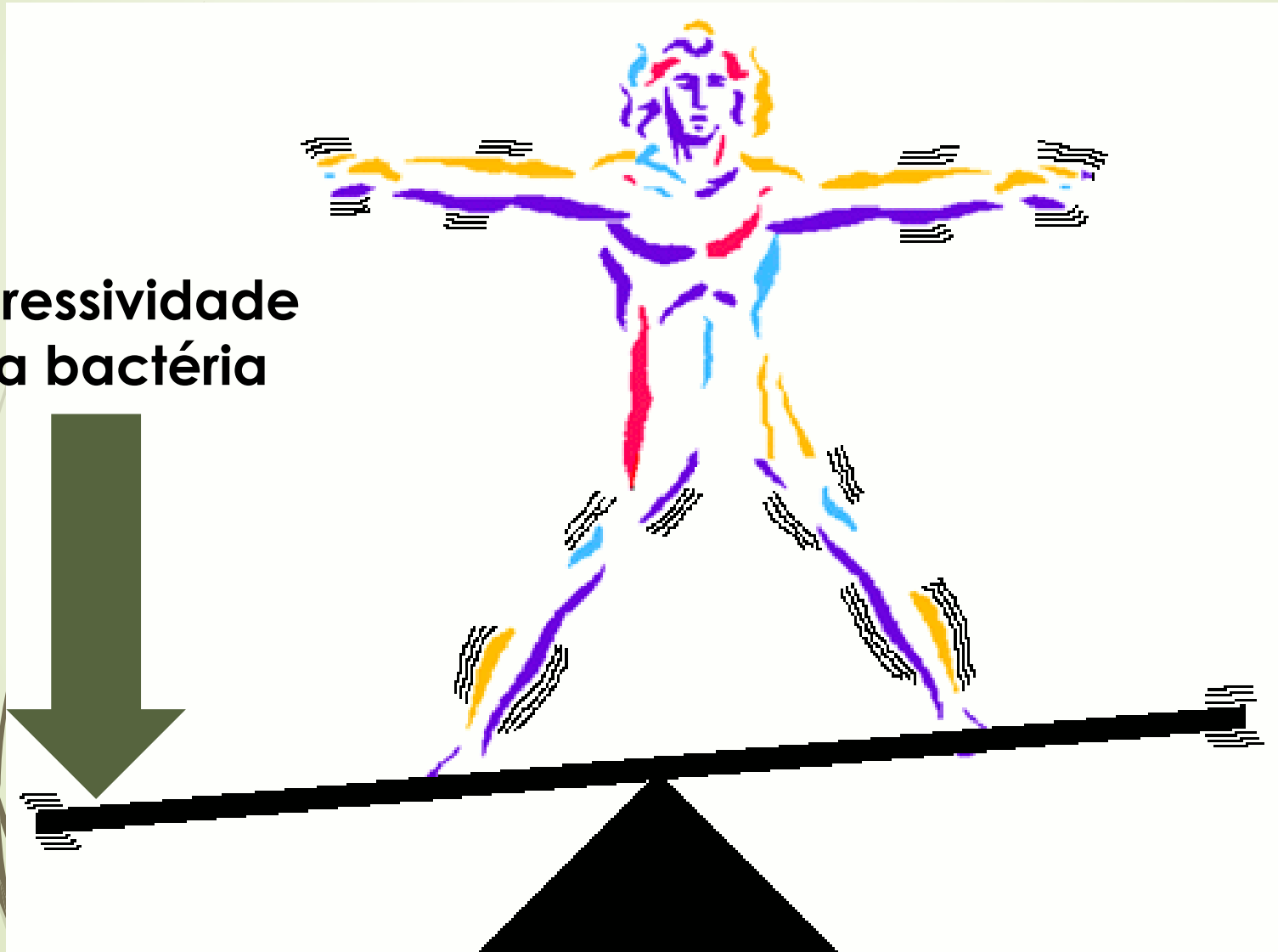
# Homeostase



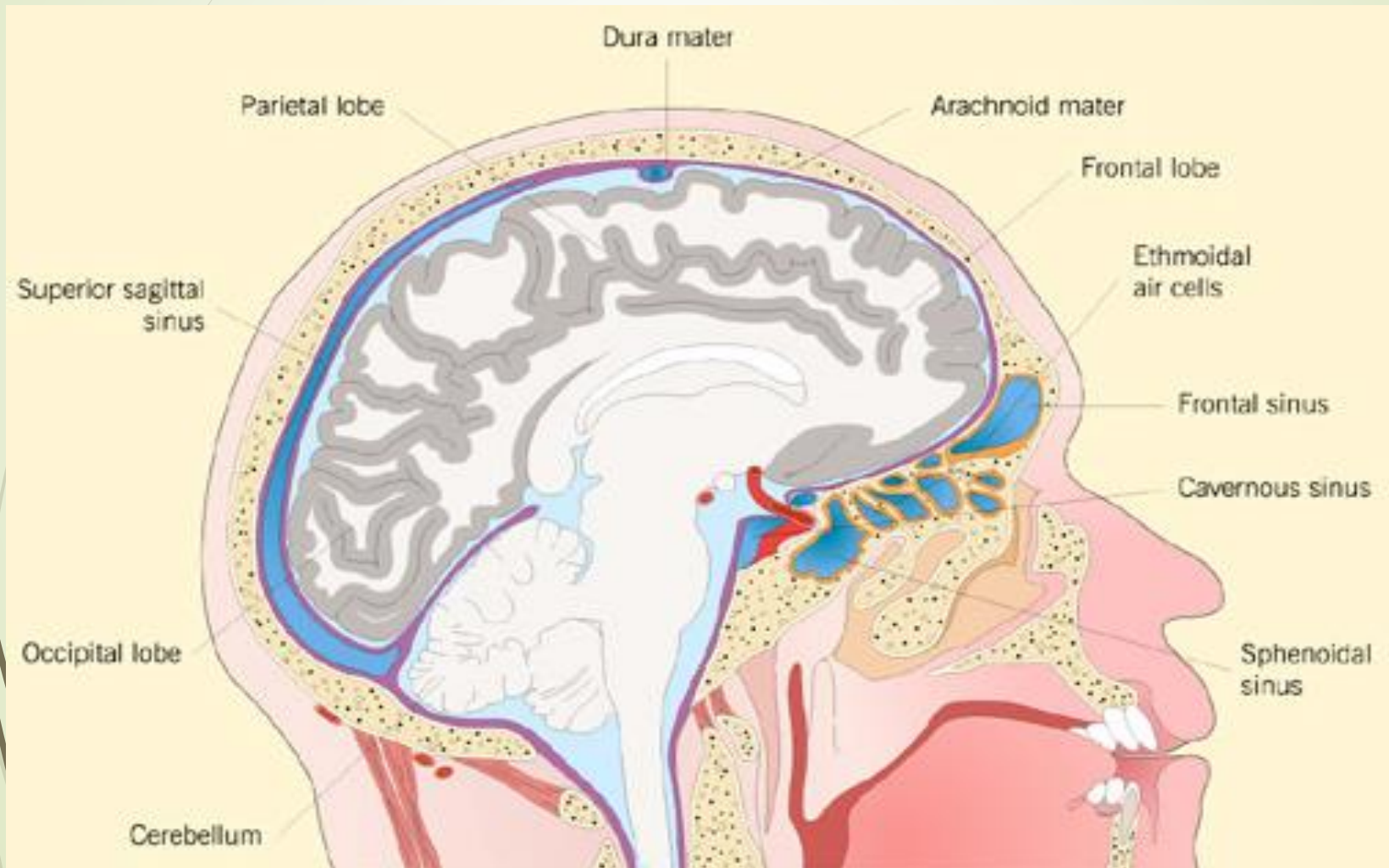


# Patogênese e Fisiopatologia

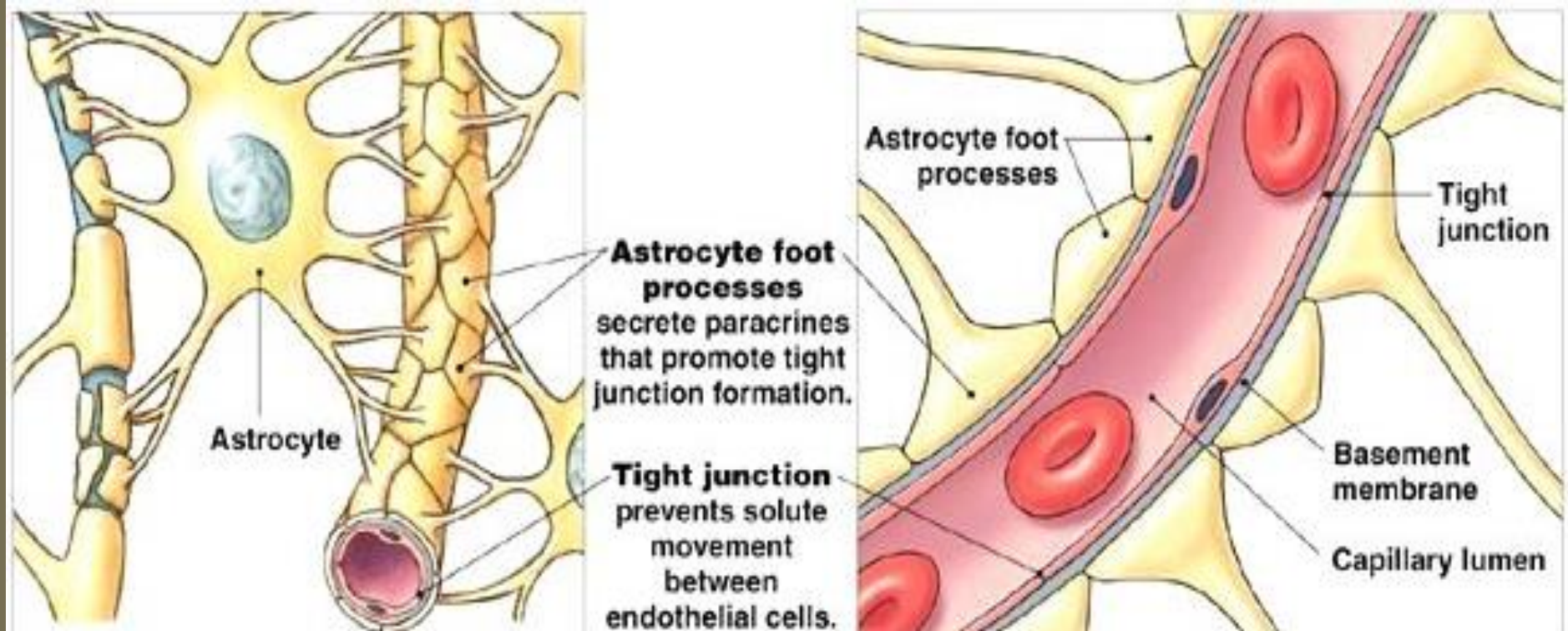
**Agressividade  
da bactéria**



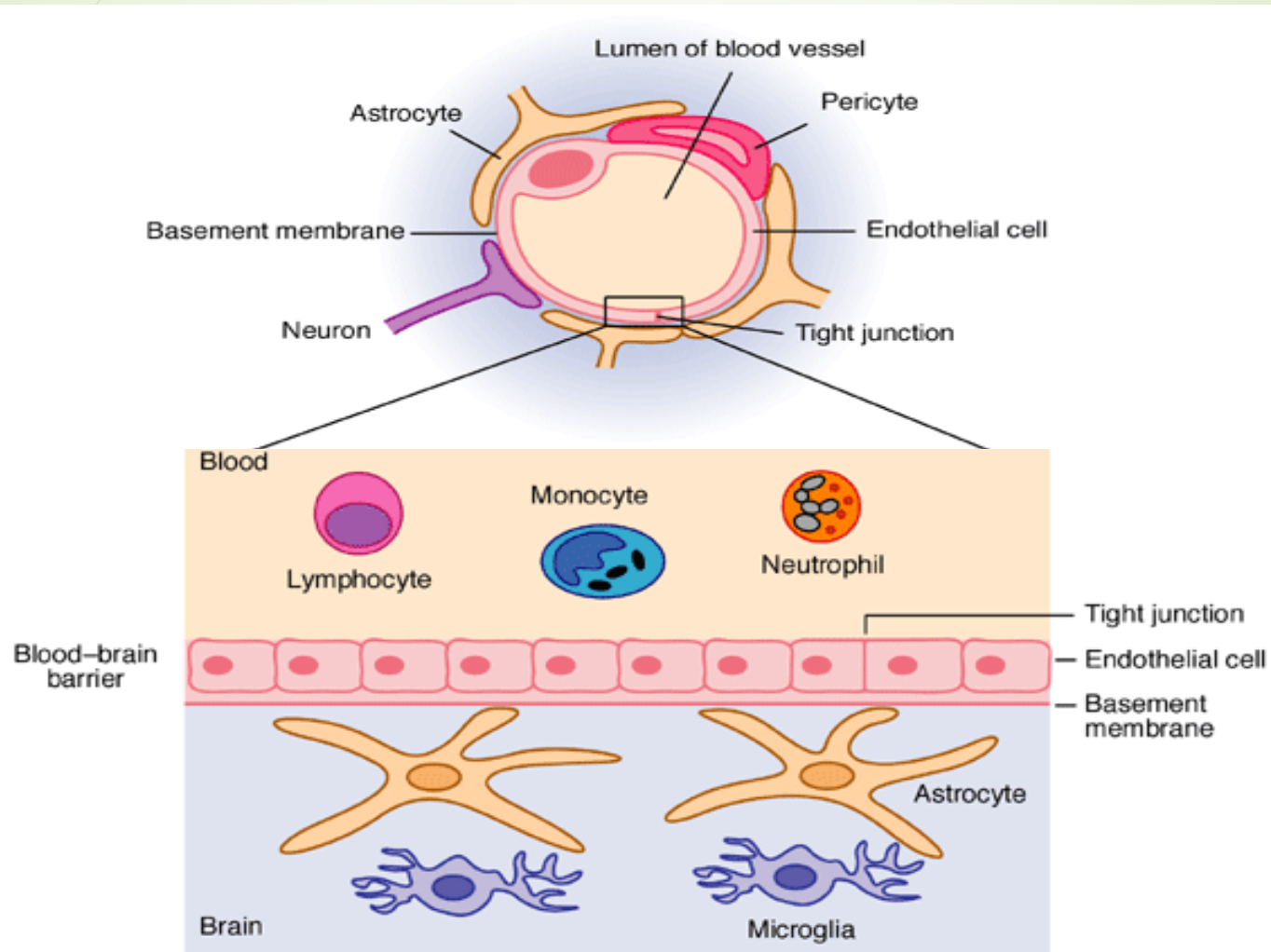
# Mecanismos de Defesa



# Mecanismos de Defesa



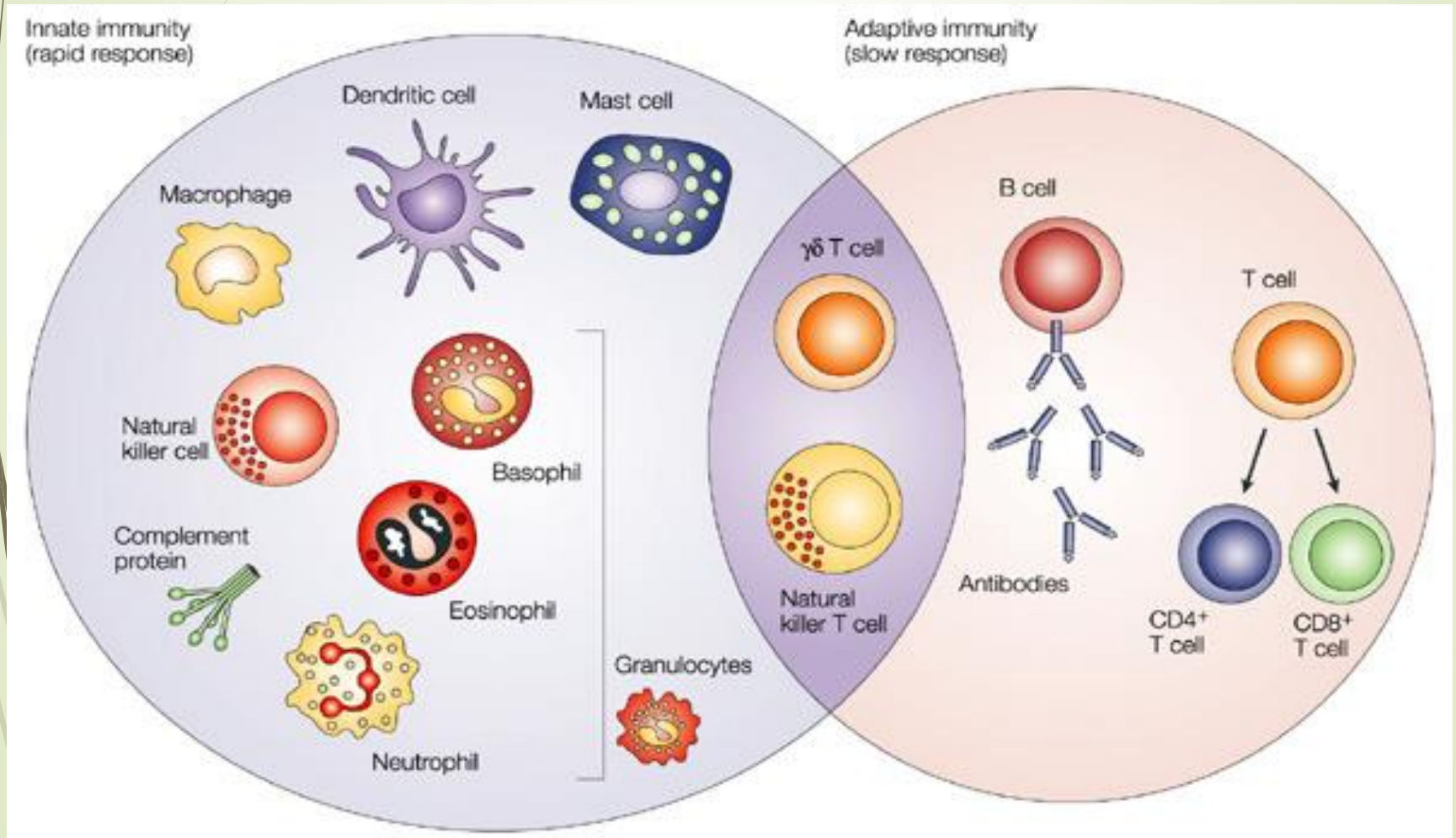
# Mecanismos de Defesa



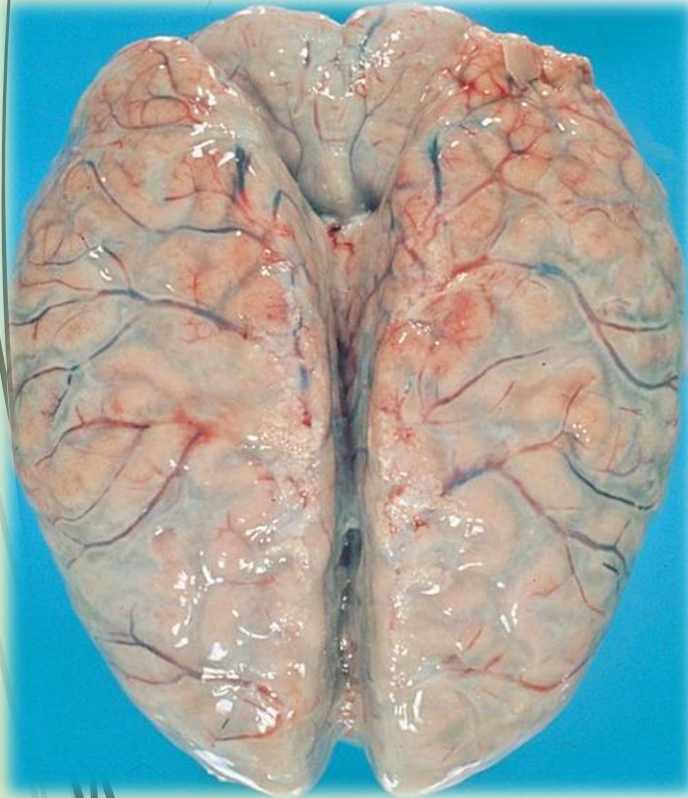
The blood-brain barrier (BBB)



# Mecanismos de Defesa



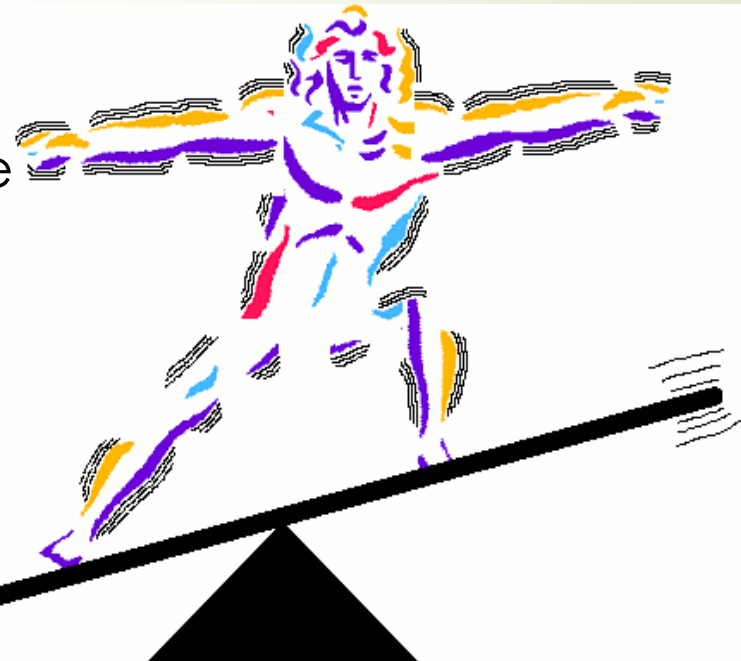
# Patogênese e Fisiopatologia



Defesa do  
Hospedeiro

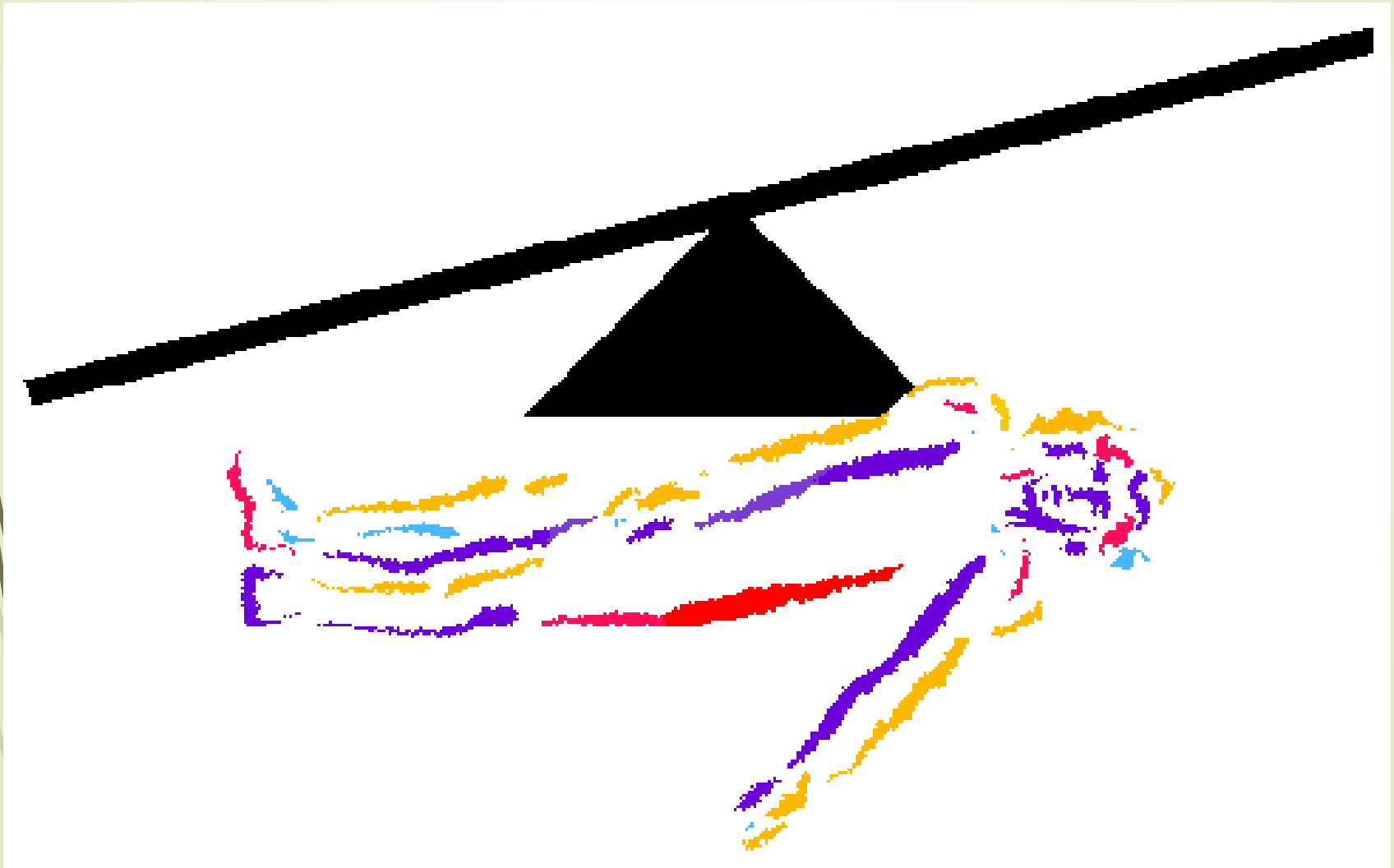


Agressividade  
da bactéria





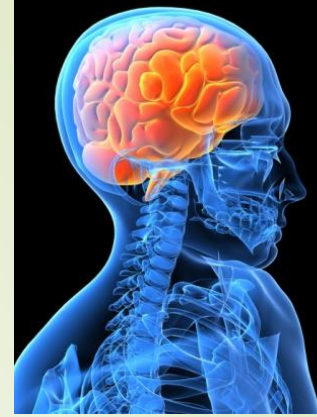
# Patogênese e Fisiopatologia



# Causas Virais



# Meningite viral



## Início da infecção

- Colonização da superfície mucosa



## Viremia e invasão do SNC

- Multiplicação em sítios extra-neurais
- Viremia
- Invasão da barreira hematoencefálica



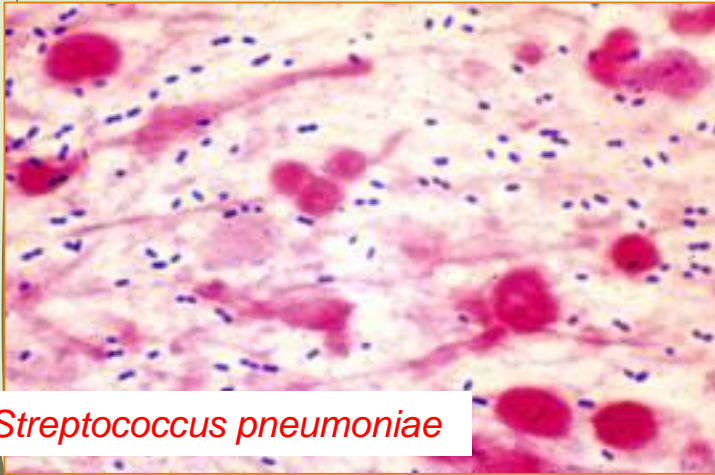
**Disseminação viral no interior do SNC**



# Causas Bacterianas

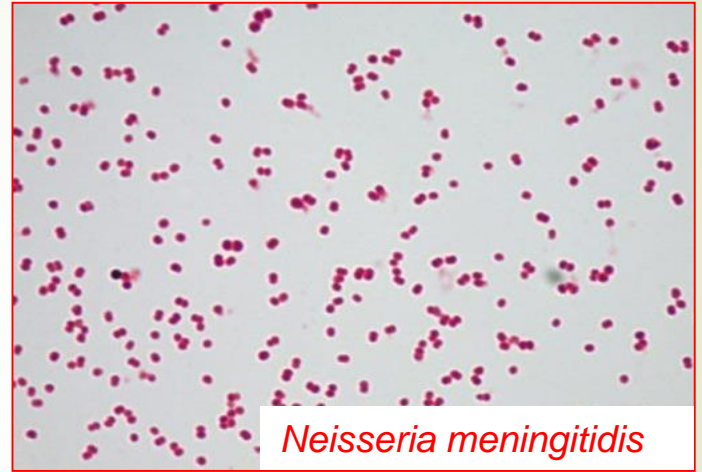


# Principais agentes



*Streptococcus pneumoniae*

**Diplococos Gram +**



*Neisseria meningitidis*

**Diplococos Gram -**



*Haemophilus Influenzae B*

**Cocobacilo Gram -**



# Patogênese e Fisiopatologia

- Adesão bacteriana (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



# Patogênese e Fisiopatologia

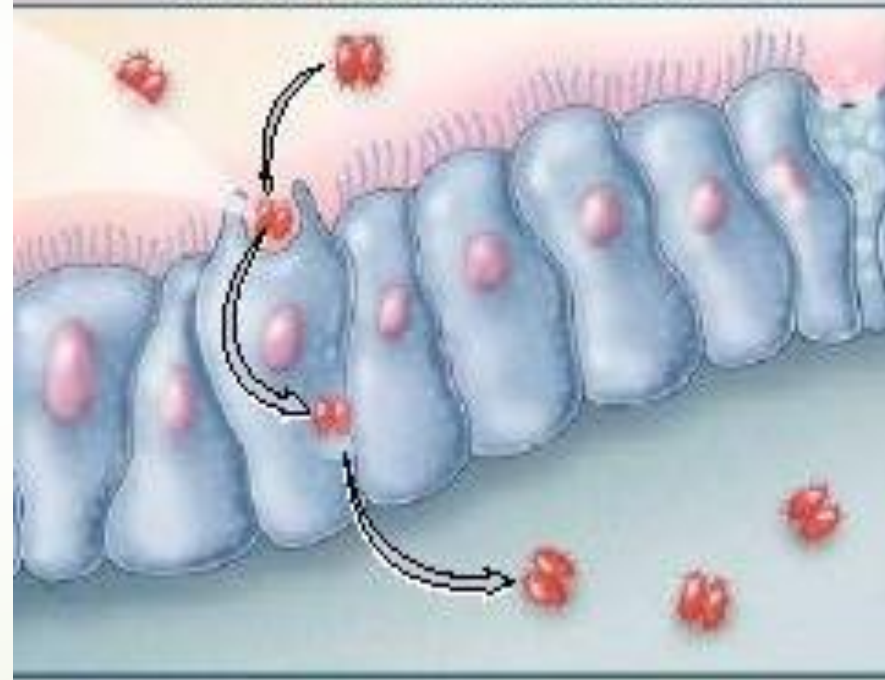
Nasopharyngeal mucosa



Attachment to and interaction with nasopharyngeal epithelium

Adesão e Colonização

Passage through the mucosa

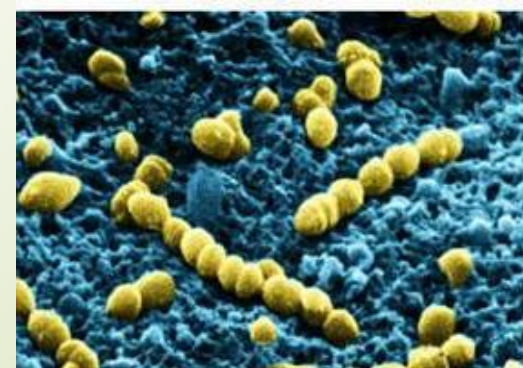


Invasão

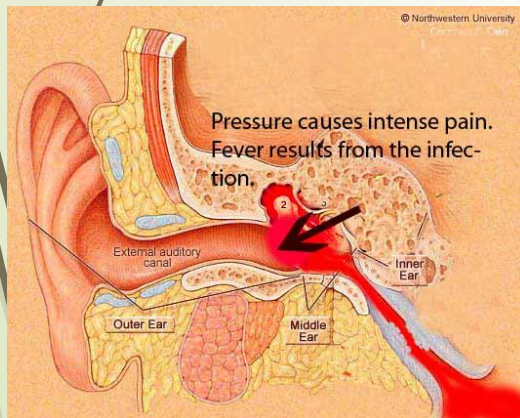
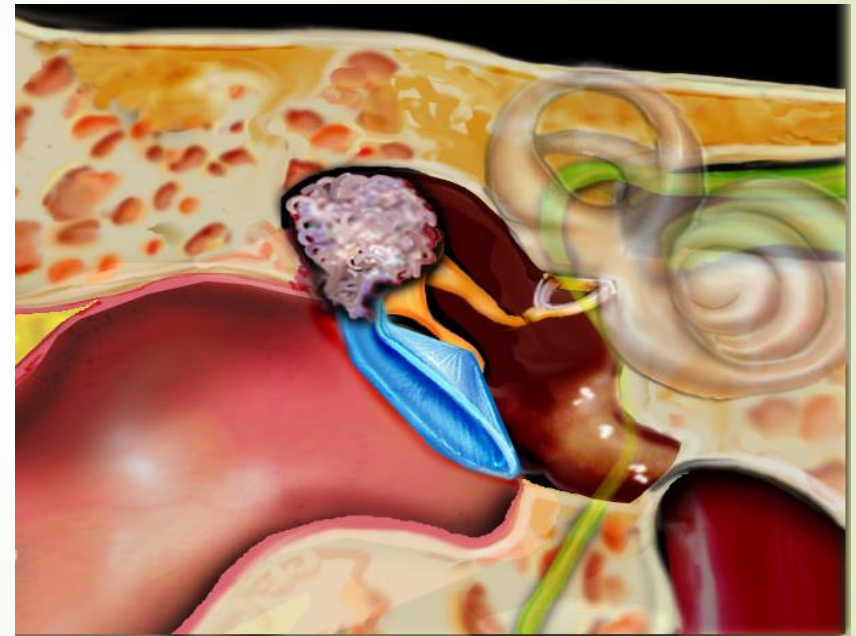
# Patogênese e Fisiopatologia

## ➤ *S. pneumoniae*:

- Capaz de ligar-se a receptores do endotélio
- Fator PavA (pneumococcal adherence and virulence factor A)
- Inativa mecanismos de defesa do hospedeiro (cápsula de polissacarídeo inibe fagocitose e ativação do complemento)
- Proteases que clivam anticorpos IgA



# Patogênese e Fisiopatologia

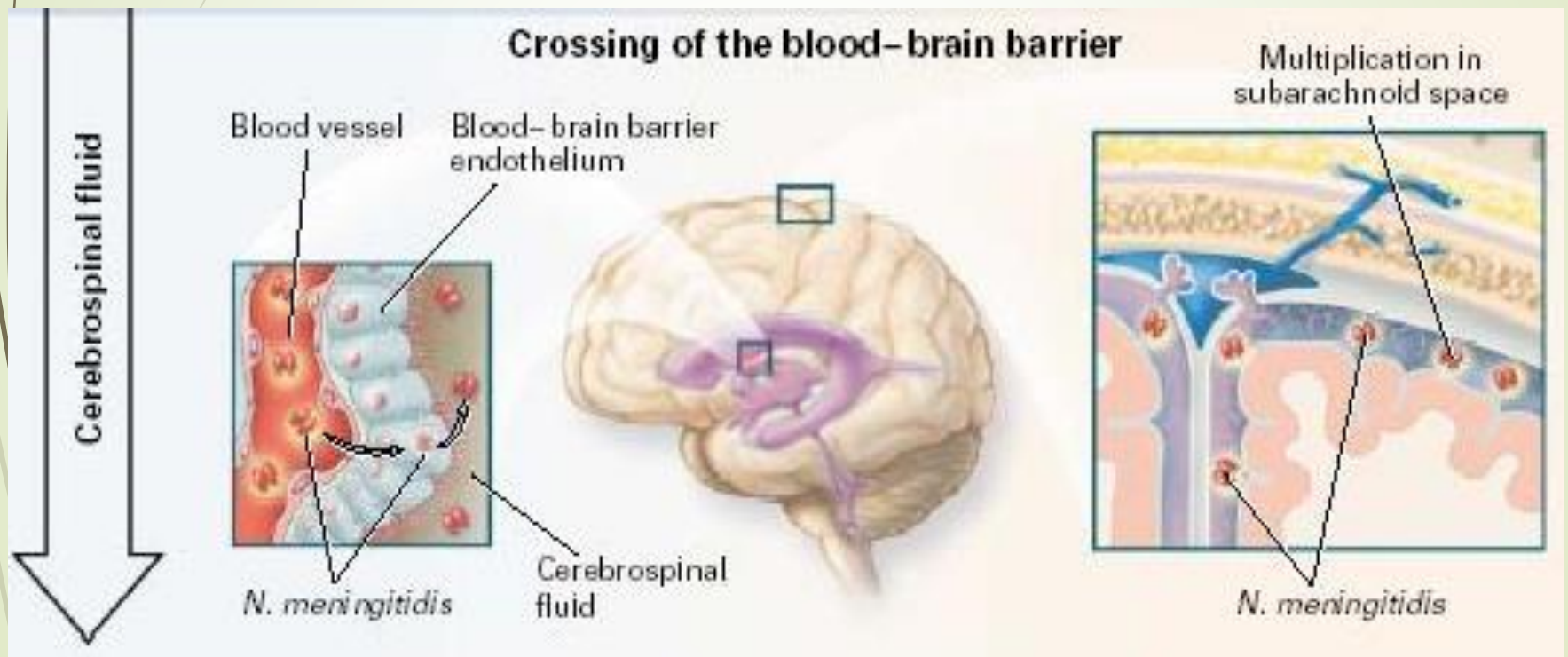




# Patogênese e Fisiopatologia

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

# Patogênese e Fisiopatologia



# Patogênese e Fisiopatologia

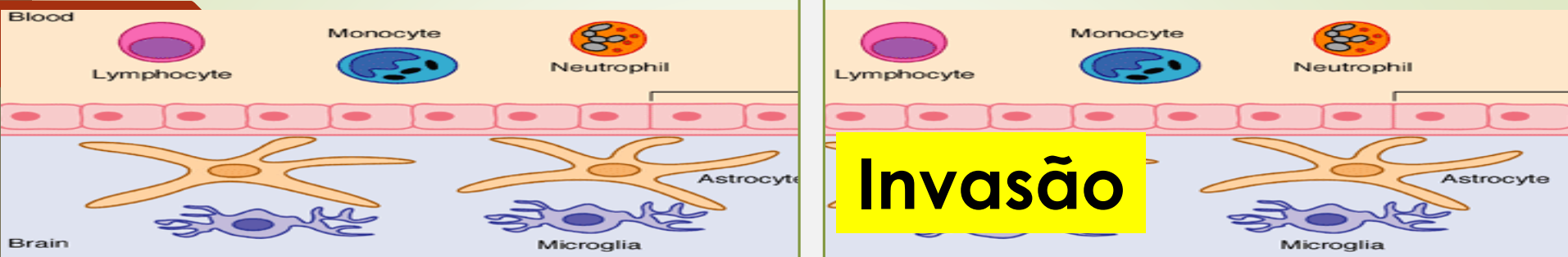
## Mecanismos de dano nas MBA:

- ▶ 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 Citológico

Edema intersticial

Edema vasogênico

# Meningites agudas no adulto

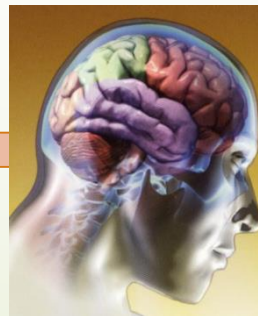


**Quadro Clínico**

# Quadro Clínico

- febre alta;
- Lesões vasculíticas;
- mal estar;
- Cefaleia;
- Anorexia;
- náuseas e vômitos;
- Mialgia intensa.

Desorientação  
evoluindo  
rebaixamento do  
nível de consciência



**Sepse severa**  
podendo  
evoluir a óbito

Síndrome  
Infecciosa

Síndrome  
HIC

Irritação  
meníngea

# Irritação Meníngea

Sensibilidade dos sinais meníngeos avaliada em estudo :

- Kernig 5%
- Brudzinski 5%
- Rigidez de nuca 30%

# Irritação Meníngea

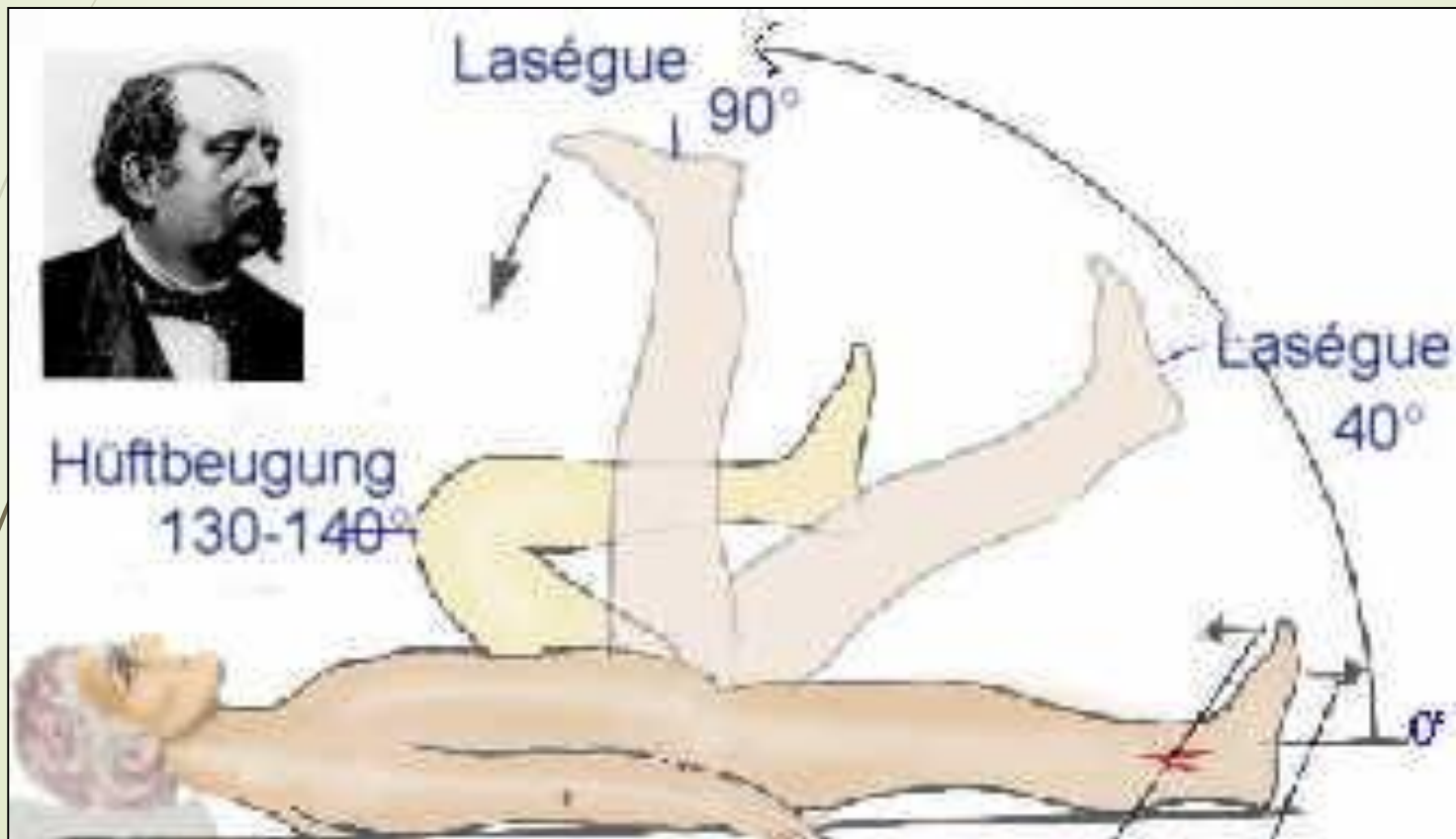




# Irritação Meníngea



# Irritação Meníngea



# Causas Virais



# Quadro Clínico

- Febre
- Cefaléia
- Vômitos e diarreia
- Rash
- Sinais meníngeos
- Redução do nível de consciência e convulsão
- Sintomas de vias aéreas superiores

**Exceção as meningites por Herpes**

# Causas Bacterianas





# Quadro Clínico

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

Em série de 301 adultos, a duração média do sintoma antes da admissão foi de 24 horas

De Gans J & van de Beek D; N England J Med; 2002



# 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	$< 1\%$

# 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
- ▶ Tríade clássica é mais comum na meningite pneumocócica em relação a meningocócica



# Quadro Clínico

- **Púrpura Fulminans:**

- 15 a 25% dos casos de meningococemia

- Início agudo de hemorragia cutânea e necrose devido a trombose vascular e CIVD

- Pápulas roxas com bordas eritematosas, que evoluem para necrose, com formação de bolhas e vesículas

# Manifestações Cutâneas



# Manifestações Cutâneas







# 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



# Quadro Clínico

## Meningococemia



A



B



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



# Diagnóstico Diferencial

- **Meningite Tuberculosa**
  - Tende a ser crônica
- **Meningite Viral**
  - Muito semelhante (diferença no exame de líquido)
- **Encefalites (Herpes)**
  - Geralmente com alteração da consciência
- **Hemorragia subdural**

# **Meningites agudas no adulto**



**Diagnóstico Complementar**





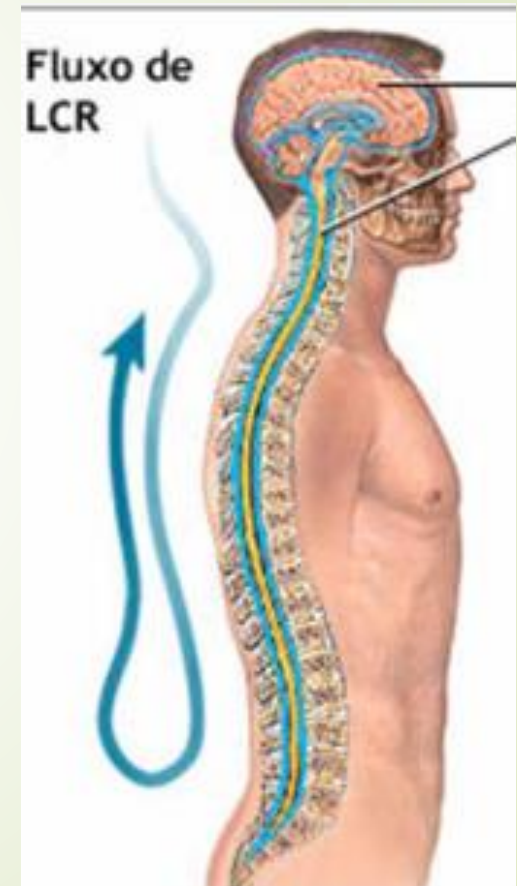
# Exames Complementares

- ▶ 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
- Papiledema
- Pacientes imunossuprimidos (ex. HIV)
- Idade acima de 60 anos



# Estudo do Líquor

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



# Diagnóstico viral

- **Sorologias:**

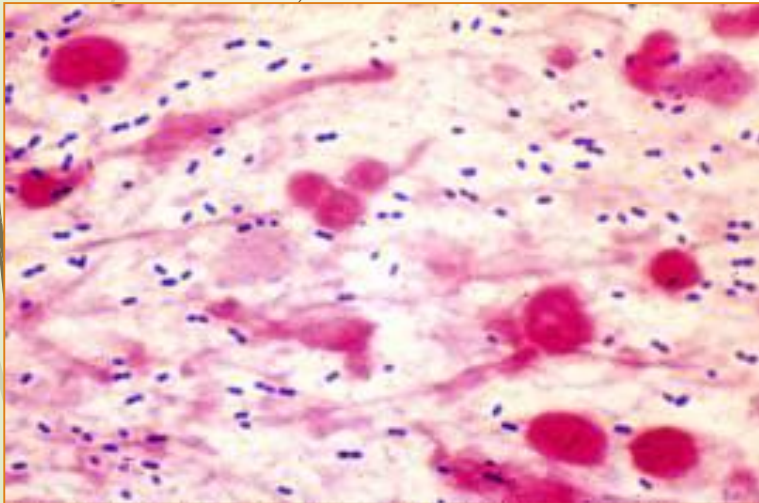
- Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

- Biologia molecular (Reação de Cadeia de polimerase)

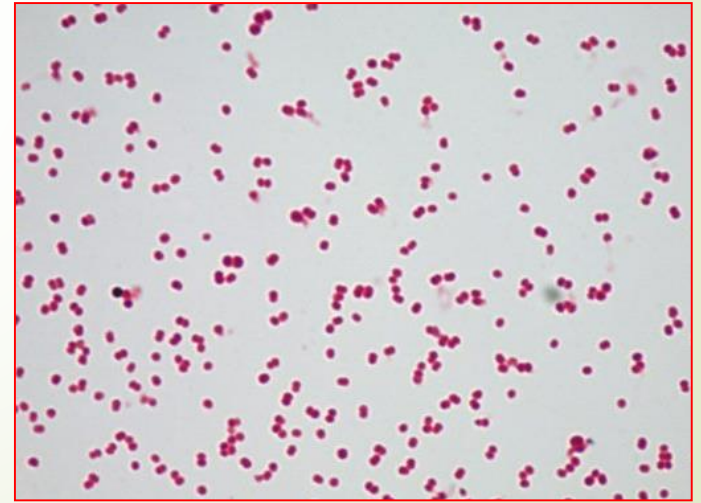


# Diagnóstico Microbiológico

## ► Coloração por Gram



**Diplococos Gram +**



**Diplococos Gram -**

# Diagnóstico Microbiológico

- Cultura do Líquor + Antibiograma
- Hemocultura + Antibiograma
- Pesquisa de Antígenos bacterianos no líquido
  - S. Pneumoniae
  - Meningococo
  - H. Influenzae B
- PCR (caso disponível)

# Meningites agudas no adulto



**Tratamento**

# Causas Virais



# Tratamento

- Hidratação
- Repouso
- Sintomáticos:
  - Analgésicos
  - Cuidados com antiinflamatórios

No caso das **meningites herpéticas** o tratamento específico deve ser instituído



# Tratamento

## Meningites herpéticas:

- Suporte clínico intensivo
- Anticonvulsivantes

## Tratamento antiviral específico

**Aciclovir** : 10 mg/Kg de 8 em 8 horas por 14 a 21 dias

# Causas Bacterianas



# Tratamento: Escolha certa?

- ▶ Administração precoce do antibiótico (empírica)
  - ▶ Não aguardar exames. Aplicar antes de encaminhar
- ▶ Utilizar doses elevadas, e por via endovenosa
- ▶ Necessidade de altos níveis plasmáticos
- ▶ 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 (meningites, NEC, etc)

# Tratamento: Princípios Gerais

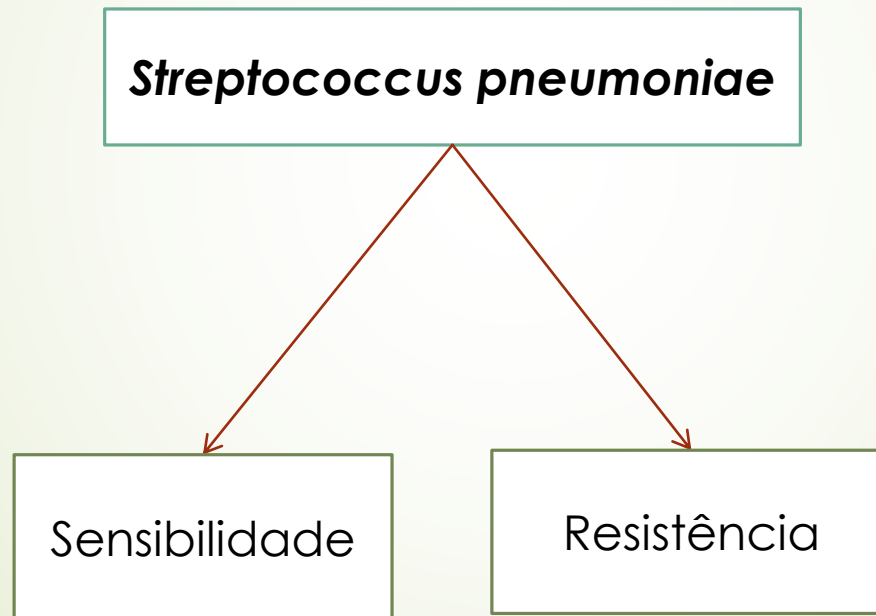
## **Não devemos esquecer na anamnese:**

- Exposição recente a algum caso de meningite
- Infecção recente
- Uso recente de antibiótico
- Viagem recente para área endêmica para doença meningocócica
- Uso de droga injetável
- História de trauma recente
- Otorréia ou rinorréia
- Fatores de risco para HIV



# Terapia empírica na MBA

- Conhecer o perfil epidemiológico local:



# Terapia empírica na MBA

Para adultos e crianças > 7 anos

- Ceftriaxona (4g/dia bid)

Idosos, imunossuprimidos, diabéticos, alcoolistas e infecção hospitalar

- Ceftriaxona (4g/dia bid) + Ampicilina (12g/dia qid)

# Terapia empírica na MBA

3 meses a 18 anos (meningo, pneumo, Haemophilus)

- Ceftriaxona ou cefotaxima
- Cloranfenicol

18 a 50 anos (pneumo, meningo, Haemophilus)

- Ceftriaxona ou cefotaxima
- Clorofenicol

> 50 anos (pneumo, Listeria e bacilos Gram neg.)

- Ampicilina + Ceftriaxona

# Terapia Guiada

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 (MSSA) Vancomicina (MRSA)	21 dias
Enterobactérias	Ceftriaxona	14 a 21 dias

# Tratamento

- ▶ Corticóide associado
  - ▶ Existe controvérsias a respeito
  - ▶ Estudos recentes sugerem benéfico uso
  - ▶ 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)

**Diminuir as sequelas neurológicas**



# Meningites agudas no adulto



**Prevenção**



# Prevenção

## Quimioprofilaxia:

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

# Prevenção

- ▶ Quimioprofilaxia ***Haemophilus influenzae***:
  - ▶ 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

# Prevenção

- ▶ Quimioprofilaxia ***Neisseria meningitidis***:
  - ▶ 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
  - ▶ 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

# Prevenção

## Isolamento respiratório por gotícula:

- ▶ Indicação:
  - ▶ meningite meningocócica
  - ▶ Meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B
- ▶ Duração:
  - ▶ 24h, desde a 1ª dose de antibiótico.



# Prevenção



## Vacinação:

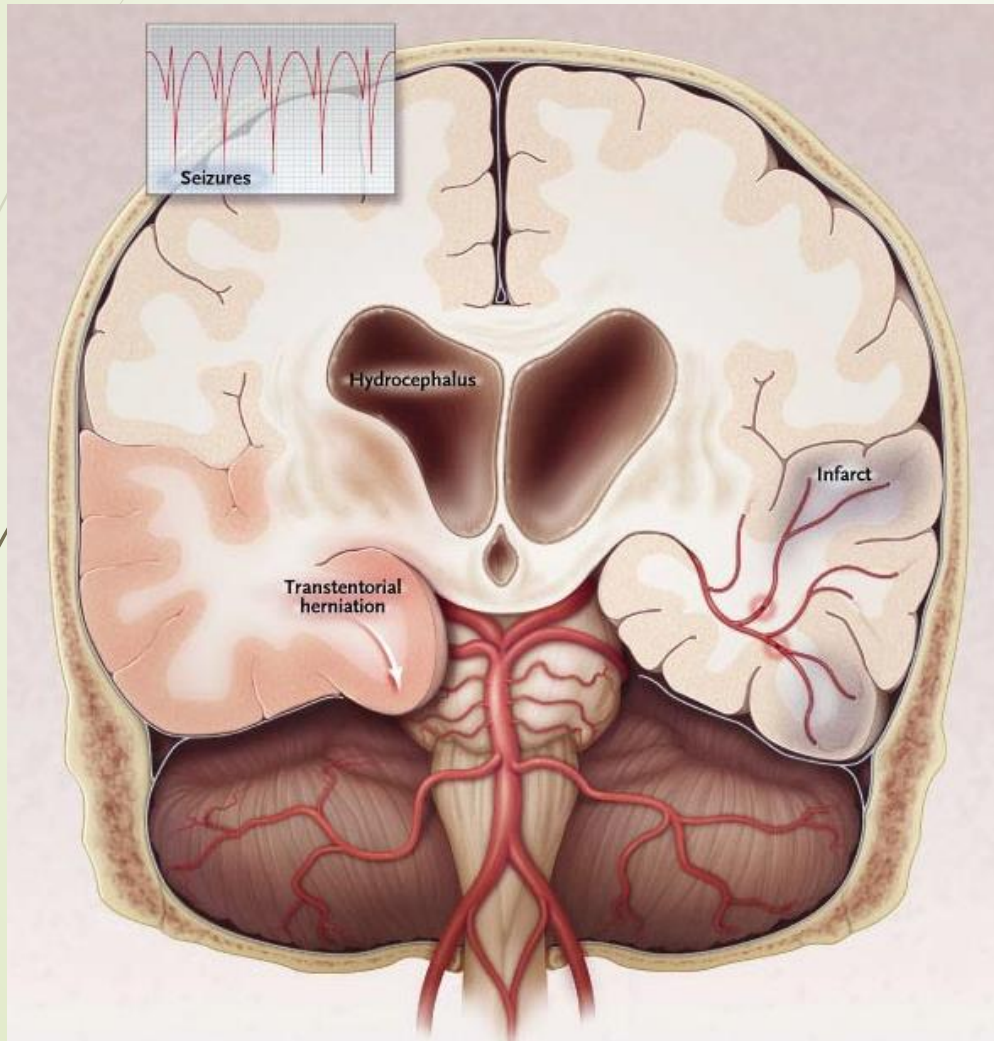
- Pneumococo: polissacarídeos e conjugada para crianças < 2 anos
- Haemophilus influenzae tipo B: em crianças
- Meningococo C

# Meningites agudas no adulto



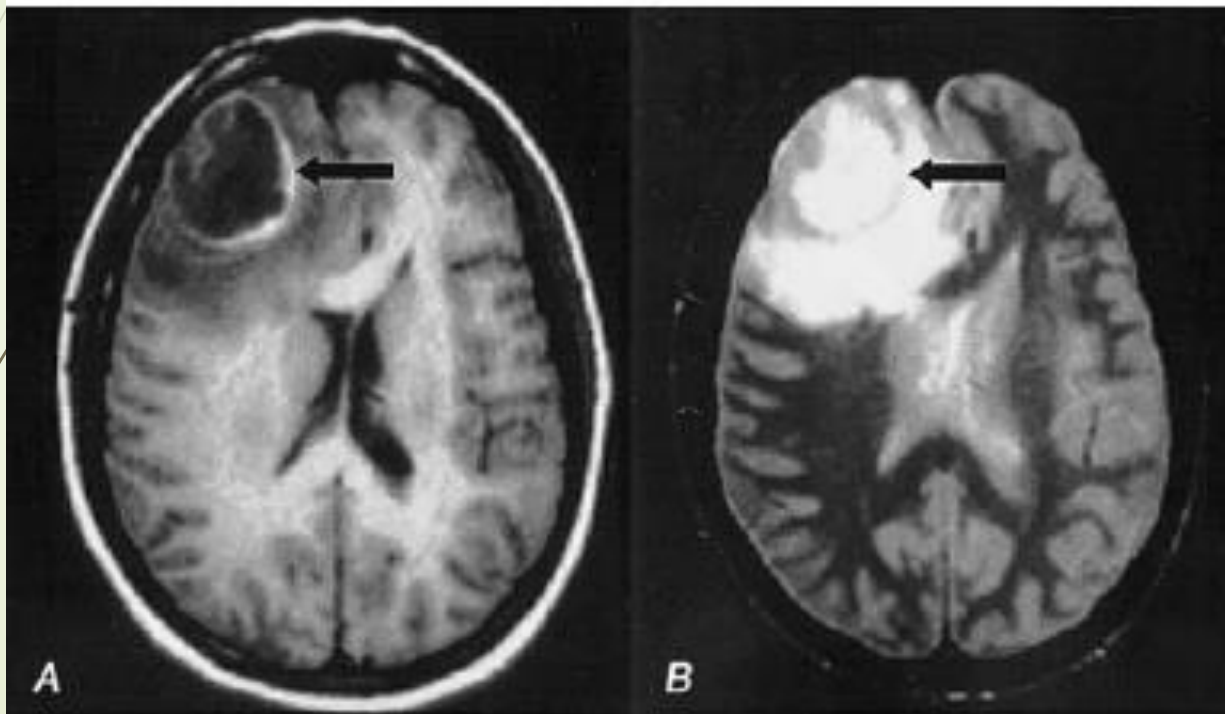
**Complicações**

# Complicações



Isquemia

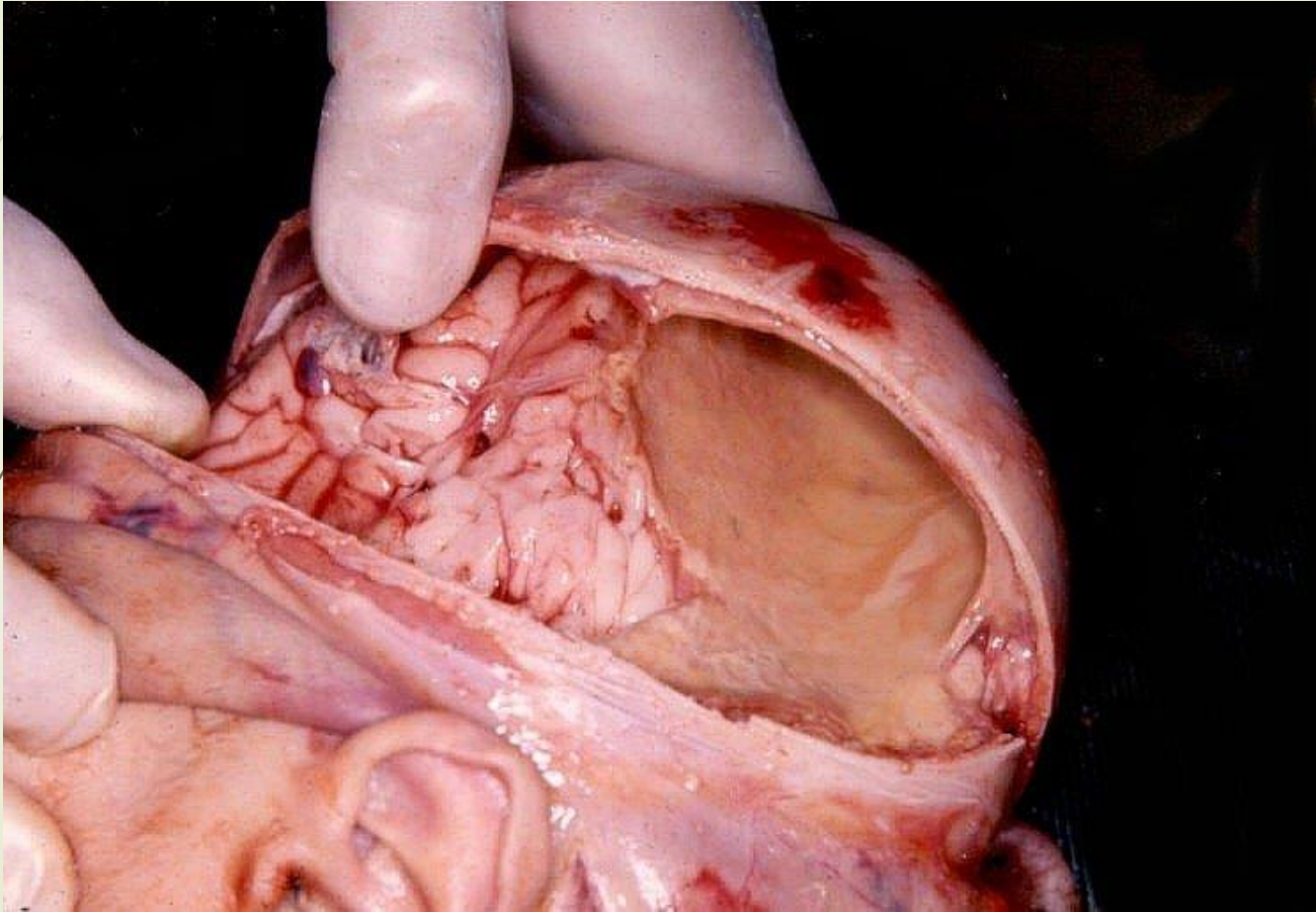
# Complicações Supurativas



Abscesso cerebral



# Complicações Supurativas



Abscesso subdural

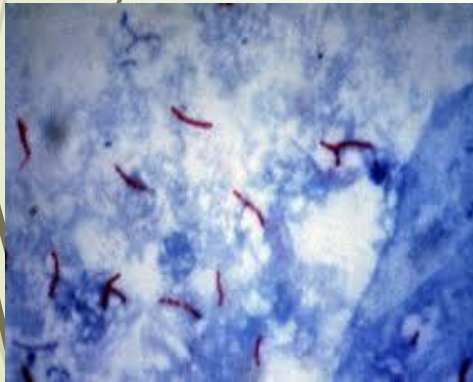
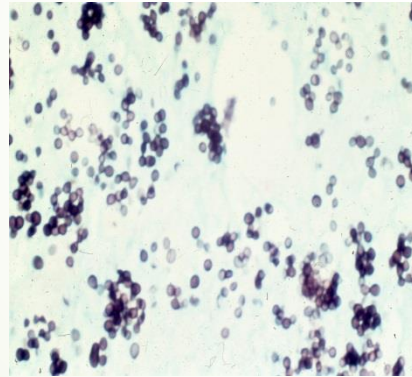
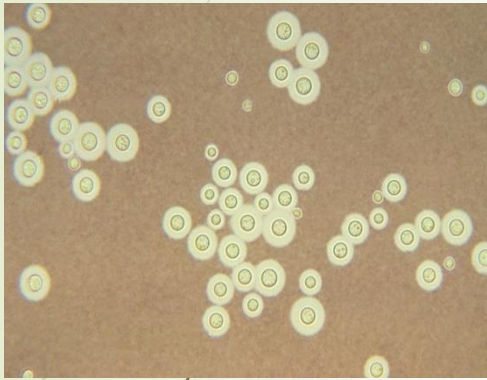




# Complicações

- Paralisia de par craniano
- Papiledema
- Infarto cerebral (25% dos casos)
- Crise convulsiva (15% a 30%)
- Deficit focal (10% a 35%)
- Perda auditiva

# Meningites crônicas no adulto



**Tuberculose**

**Causas Fúngicas**

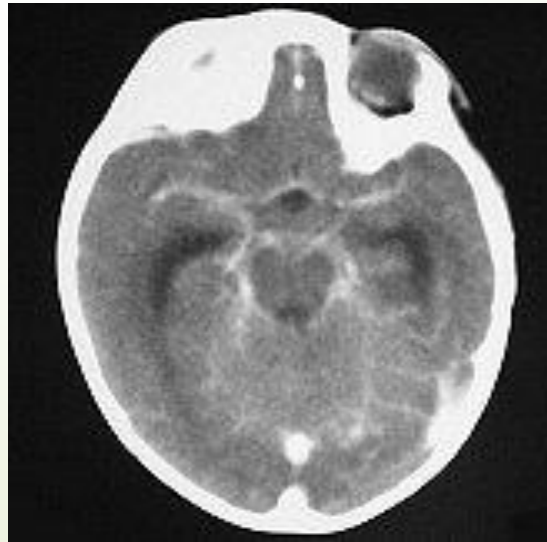
# Tuberculose

- Crianças jovens
- HIV ou outros estado de imunossupressão
- Acometimento Nervos cranianos
- Sequela 25% dos casos
- Quadro crônico, podendo estar associado a quadro pulmonar

**Obrigatório: Avaliar quadro pulmonar**

# Tuberculose

- Exame de imagem (CT de crânio ou Ressonância)
- Cultura do LCR;
  - PCR ou teste rápido molecular



# Estudo do Líquor

Tipo de Meningite	Células	Diferencial	Pressão	Proteínas	Glicose
<b>Virais</b>	< 200	LM	Normal ou ↑	< 100	Normal
<b><u>Granulomatosas</u></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



# Tuberculose

## Tratamento:

- Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (tempo de tratamento 9 meses)

+

- Corticosteróide: 1-2 mg/kg/dia por 6 a 8 semanas

# Meningites fúngicas

Meningite crônica fúngicas:

- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*

**Forma meníngea**

- *Paracoccidioidomycose brasiliensis*

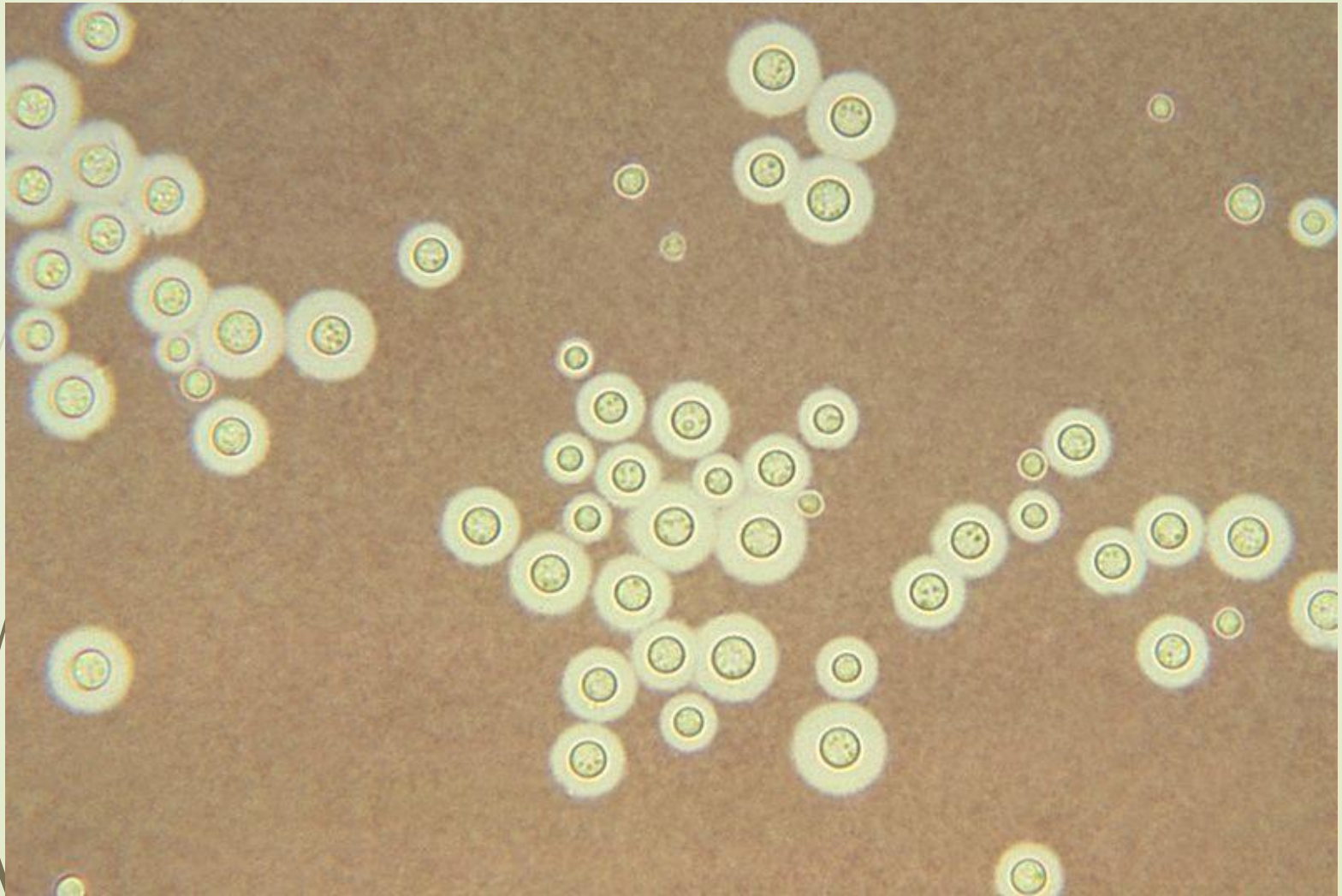
**Granuloma SNC**

**Estado da imunidade do paciente**

# Meningites fúngicas

- Exame de imagem (CT de crânio ou Ressonância)
- Líquor:
  - Cultura
  - Tinta da china
  - Sorológico
  - Pesquisa de antígeno

# Tinta da China



# Estudo do Líquor

Tipo de Meningite	Células	Diferencial	Pressão	Proteínas	Glicose
<b>Virais</b>	< 200	LM	Normal ou ↑	< 100	Normal
<b><u>Granulomatosas</u></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

# Meningites fúngicas

## ➤ Tratamento criptococose:

- Anfotericina B desoxicolato + 5 fluorcitosina por 2 semanas e após fluconazol (8 a 10 semanas)

## ➤ Tratamento histoplasmose:

- Anfotericina B desoxicolato ou formulação lipídica
- Fluconazol
- Sulfametaxazol + trimetropim



# Meningites fúngicas

## ► Tratamento Pbmicose:

- Anfotericina B desoxicolato
- Sulfametaxazol + trimetropim
- Fluconazol



# Roteiro da aula

1. Reconhecer a epidemiologia da doença ✓

2. Etiopatogenia da doença ✓

3. Manifestações clínicas ✓

4. Prevenção e tratamento ✓

# Referência Bibliográfica

1. Goldman, D Ausiello (eds.) Cecil Tratado de Medicina Interna. Tradução da 23º ed. Rio de Janeiro: Elsevier editora, 2010.
2. Munford, RS. In In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16ª edição.
3. Munford, RS. In: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7ª edição.
4. FOCACCIA, R. Veronesi: Tratado de Infectologia. 3º edição. São Paulo: Atheneu, 2005.
5. Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares/ coordenação : Anna S. Levin. São Paulo: Hospital das Clínicas , 2011.