

Capítulo 2

MENINGOENCEFALITE VIRAL: O QUE O CLÍNICO PRECISA SABER?

VICTOR HUGO MELO FREITAS¹
ASTON ALVES DE FREITAS¹
ELIZEU ALVES HERBESTE¹
JOÃO PEDRO BENATI DE ANDRADE FARIAS¹
DANIELE VIEIRA CAVALCANTE¹
JOÃO VITOR MOREIRA NOGUEIRA¹
GILBERTO SANTOS CERQUEIRA¹
MARCELO DE ALMEIDA PINHEIRO²
ALISSA ELEN FORMIGA MOURA³

1. Discente - Liga de Neurologia Clínica do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará.

2. Médico Neurologista adulto e infantil; Docente - Curso de Medicina do Centro Universitário Christus - Unichristus.

3. Docente - Curso de Medicina do Centro Universitário Christus; Médica Neurologista - Hospital Geral de Fortaleza, Ceará.

Palavras-chave:
Meningite viral; Meningoencefalite viral; Medicina.

INTRODUÇÃO

A meningite é uma doença infecciosa grave que afeta o sistema nervoso central (SNC) e causa inflamação das meninges, especificamente das leptomeninges (pia-máter a aracnoide), podendo ser de etiologia bacteriana, viral, fúngica ou, mais raramente, por infecção parasitária. Muitos vírus, como enterovírus, herpes vírus e vírus influenza, podem causar esse distúrbio neurológico (KOHIL *et al.*, 2021).

A meningoencefalite resulta da inflamação das meninges e do parênquima cerebral. O diagnóstico rápido e preciso é de suma importância no manejo de pacientes com suspeita de meningoencefalite viral para permitir o início apropriado da terapia e evitar sequelas (BERKLITE *et al.*, 2022).

Diversos vírus podem causar meningoencefalite, que se manifesta com as mais variadas apresentações clínicas. Uma história clínica detalhada, o exame físico, a análise laboratorial e os achados de imagem podem sugerir um diagnóstico específico para que a terapêutica adequada seja efetivada (HANDLEY *et al.*, 2021).

A anamnese e o exame físico bem executados são essenciais para o diagnóstico. A literatura descreve que a reação em cadeia de polimerase (PCR) continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo, entretanto, a demora de dias para a disponibilidade dos resultados pode ser um fator limitante no diagnóstico etiológico, mas não pode, em hipótese alguma, retardar o tratamento em casos mesmo suspeitos. Assim, o diagnóstico rápido presuntivo se dá por meio da avaliação de marcadores convencionais no líquido cefalorraquidiano (LCR), como a contagem de leucócitos, o diferencial da celularidade, a glicose, as proteínas e coloração de gram, além dos exames de laboratório, como hemograma e proteína c reativa (PCR).

Com base nessas premissas, o objetivo deste capítulo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre meningoencefalite viral.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Meningite viral é a principal causa de meningite e, geralmente, afeta crianças, com sua incidência decrescendo com a idade (KOHIL *et al.*, 2021). A incidência é mais elevada durante os primeiros 6 meses de vida, atingindo seu ápice imediatamente após o nascimento, com taxa de 58,7 casos por 100 mil pessoas ao ano. Também é notável um segundo pico de incidência entre as crianças de 5 anos, com taxa de 15,6 casos por 100 mil pessoas ao ano (HVIID & MELBYE, 2007).

A doença ocorre durante todo o ano, mas sua incidência aumenta durante o período do verão e outono (KOHIL *et al.*, 2021). A taxa anual de casos de meningite viral nos Estados Unidos varia, estimando-se que ocorra entre 0,26 e 17 casos por 100 mil habitantes (MCGILL *et al.*, 2017). No Brasil, em geral, cerca de 11.500 casos de meningite com provável origem viral são registrados anualmente. No entanto, em grande parte dessas ocorrências, o agente causador não é identificado (SÃO PAULO, 2006). Um estudo conduzido na Inglaterra demonstrou que a incidência de meningite viral é de 2,73 para cada 100 mil pessoas, com a maioria dos casos sendo causados por enterovírus. Estes são os agentes etiológicos mais frequentes, com, aproximadamente, 75 mil novos casos anualmente nos Estados Unidos (KOHIL *et al.*, 2021). No Brasil, um estudo realizado em quatro estados, com análise de 1.022 amostras de LCR, foram identificados enterovírus em 162, 15,8% dos casos (SÃO PAULO, 2006).

Outros vírus também são responsáveis pela meningite viral, como o herpes simplex (HSV-2 e HSV-1), varicela Zoster (VZV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV) (AL-QAH-TANI *et al.*, 2022; LOGAN & MACMAHON, 2008). Em pacientes não vacinados, vale ressaltar o *paramyxovirus*, responsável pela caxumba. No Brasil, em decorrência da circulação endêmica, deve-se considerar as arboviroses, por exemplo, vírus da dengue (DENV), zikavírus (ZIKV) e vírus da chikungunya (CHIKV). O vírus do Nilo Ocidental (VNO), nos últimos anos, tem causado diversos casos de meningite e encefalite em pessoas com mais de 50 anos de idade (LOGAN & MACMAHON, 2008; SÃO PAULO, 2006) e deve ser considerado nos casos em que haja viagem para locais como Estados Unidos, África, Ásia Ocidental, Austrália e Europa (LOGAN & MACMAHON, 2008).

Os elementos predisponentes à meningite viral envolvem a exposição a agentes neuroinvasivos, como enterovírus, arbovírus, herpesvírus, e outros patógenos correlacionados. Indivíduos com comprometimento do sistema imunológico decorrente de condições médicas subjacentes, tratamentos imunossupressores ou infecção pelo HIV, manifestam uma propensão aumentada ao desenvolvimento de meningite viral. A presença de comorbidades, como diabetes mellitus, também amplia a suscetibilidade a infecções virais do sistema nervoso central. Adicionalmente, a faixa etária desempenha um papel crucial, uma vez que crianças menores de 5 anos e adultos acima de 60 anos apresentam maior suscetibilidade à meningite viral, influenciada pelas características imunológicas distintas em cada grupo etário (KOHIL *et al.*, 2021). A abordagem clínica efetiva demanda um entendimento aprofundado da epidemiologia, imunologia e virologia associadas a essa

condição, a fim de proporcionar um cuidado adequado aos pacientes afetados (LOGAN & MACMAHON, 2008).

ETIOPATOGENIA

O início da patogenia se dá com a infiltração do agente causador por meio das vias aéreas ou pela via fecal-oral, tendo seus principais sítios iniciais o sistema respiratório e o trato gastrointestinal (TGI) (KOHIL *et al.*, 2021). O período de incubação do vírus pode durar até três dias em casos provocados por vírus enterais (JUBELT & LIPTON, 2014). A partir disso, ocorre a transmissão para o SNC, que pode se dar por diversos meios como infecção do epitélio do plexo coroide, infecção do tecido linfoide, indução de inflamação e ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e infecção de vias neurais sensoriais periféricas (KOHIL *et al.*, 2021). Logo, ativar-se-á o sistema imune recrutando linfócitos T citotóxicos que farão o recrutamento secundário de monócito e neutrófilos patogênicos (KIM *et al.*, 2009). É notada no líquor a presença de IL-6 e INF- γ , IL-1 β , além de outras células imunológicas, causando uma forte resposta imunológica, o que desempenha um papel importante na patogênese da doença (KOHIL *et al.*, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As meningites virais podem apresentar diferentes etiologias e manifestar-se de várias formas, o que demonstra certa dificuldade no diagnóstico, visto que esses sintomas podem ser confundidos com outras patologias, a exemplo das encefalites ou abscessos cerebrais, além do risco de não se identificar corretamente as desconformidades entre as diferenças de sintomatologia nas meningites de origem bacteriana, acarretando riscos de um diagnóstico incorreto (KWOK *et al.*, 2022).

Pacientes acometidos por meningites virais geralmente manifestam sintomatologia clínica caracterizada por febre com presença de calafrios, dor abdominal associada a náuseas e cefaleia intensa, podendo apresentar ainda grande sensibilidade à luz. No entanto, ao exame físico, podem demonstrar bom estado geral associado a sinais de irritação das meninges, podendo apresentar outras manifestações como rigidez de nuca, confusão mental, mialgia, erupção cutânea e, “a depender da progressão e da complicação do quadro”, podem apresentar crises convulsivas. Nesse contexto, são

utilizados alguns testes clínicos para averiguar a rigidez de nuca, e esses testes semiológicos não têm demonstrado grande sensibilidade, a exemplo do sinal de Kerning, que deve apresentar resposta reflexiva do tronco ao fletir-se o joelho e movimentar a perna, levantando-a de forma perpendicular ao tronco; o sinal de Brudzinski que deve manifestar flexão involuntária de ambas as coxas sobre o tronco ao tentar fletir a cabeça do paciente, demonstrando grau de irritação das meninges (KOHIL *et al.*, 2021). Na **Figura 2.1**, podemos observar o sinal de Brudzinski.

Figura 2.1 Sinal de Brudzinski



Fonte: Ilustrado por Edvar Barbosa Neto e José Mariédson Júnior.

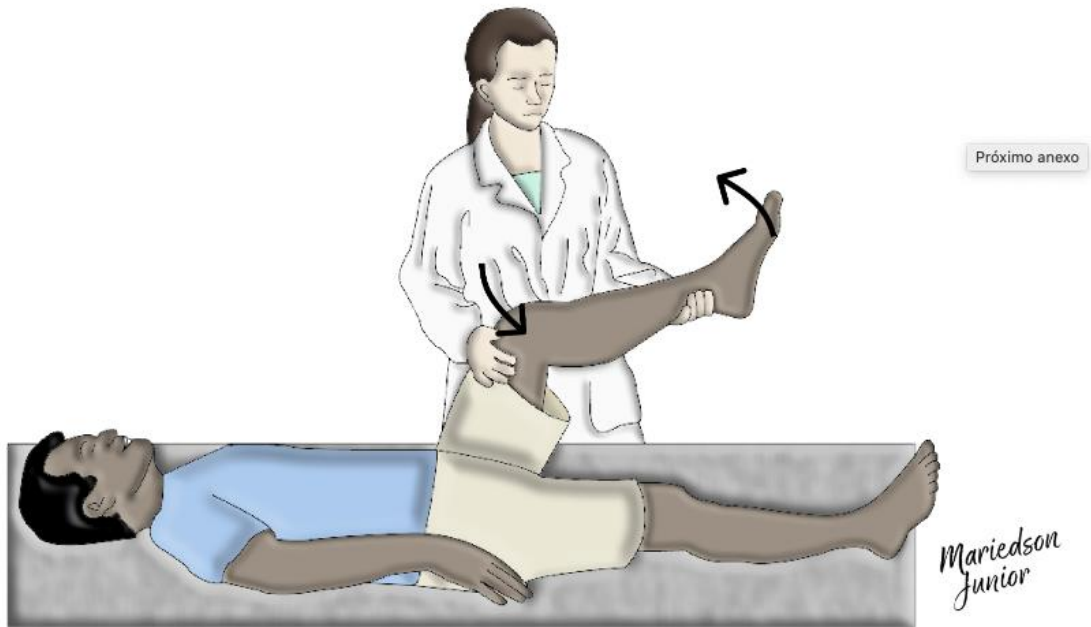
DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da meningoencefalite viral se dá por meio da coleta da história clínica associada ao exame físico, o que suscita a hipótese, adicionado à definição de qual vírus está acometendo o SNC. Este último mediante a análise do LCR com confirmação do agente etiológico por PCR e/ou sorologia.

A presença de irritação meníngea pode ser avaliada por sinais clínicos como Kernig, Brudzinski, Lasègue e Lewinson, sendo os três

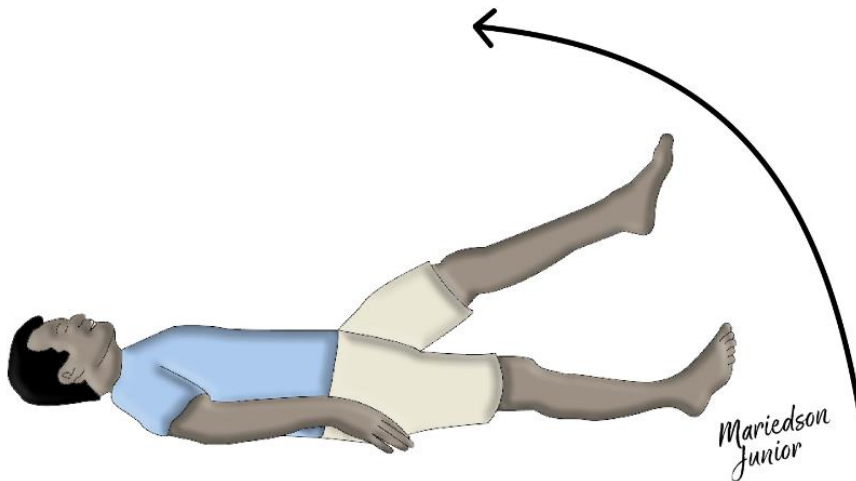
primeiros os mais utilizados na prática clínica (COSTA-MATOS *et al.*, 2005). Embora essas manobras demonstrem baixa sensibilidade, sua alta especificidade é de suma importância, especialmente em crianças nas quais podemos encontrar fontanela abaulada, além dos referidos sinais clínicos (CHADWICK, 2006; SILVA *et al.*, 2023). Na **Figura 2.2**, podemos observar o sinal de Kernig e na **Figura 2.3** o sinal de Lasègue.

Figura 2.2 Sinais de irritação meníngea Kernig



Fonte: Ilustrado por Edvar Barbosa Neto e José Mariedson Júnior.

Figura 2.3 Sinais de Lasègue



Fonte: Ilustrado por Edvar Barbosa Neto e José Mariedson Júnior.

O diagnóstico da meningoencefalite viral baseia-se no exame do LCR obtido por punção lombar com presença de pleocitose linfocítica, comumente atingindo 20 a 500 células por ml e sem alterações nos níveis de glicose e proteínas, alterações mais comuns nas meningites bacterianas (SILVA *et al.*, 2023). Ainda assim, o padrão-ouro para o diagnóstico é o isolamento do vírus no líquido através de PCR

(CHADWICK, 2006). O PCR é o padrão-ouro, uma vez que permite a identificação do agente etiológico específico em poucas horas (GOMES *et al.*, 2019). O teste consiste na amplificação dos ácidos nucleicos do agente responsável pela patologia, permitindo a sua detecção (McGILL *et al.*, 2017; GOMES *et al.*, 2019). No **Quadro 2.1**, podemos observar as principais

características do LCR nos diferentes tipos de meningites.

Quadro 2.1 Diagnóstico diferencial da meningite pelo LCR

Parâmetro	Viral	Bacteriana	Tuberculosa
Células	Leucocitose (mononucleares)	Leucocitose (Polimorfonucleares)	Leucocitose (mononucleares)
Proteínas	Normal ou pouco aumentada	Aumentada	Aumentada
Glicose	Normal	Diminuída	Diminuída

Fonte: BERKLEY *et al.*, 2001; BERKLITE *et al.*, 2022.

TRATAMENTO

É evidente que o tratamento deve ser iniciado com medidas gerais, como o suporte básico preservando a vida. Todos os quadros devem ser hospitalizados e, de preferência, em centros que dispõem de unidades de terapia intensiva para suporte em casos graves.

Além disso, tratamento de sintomas secundários devem ser instituídos; por exemplo, o uso de midazolam/diazepam como droga de primeira escolha em casos de convulsão prolongada nesses pacientes, bem como profilaxia para úlceras, trombos, uso de antipiréticos, controle da glicemia e analgésicos quando necessário (STEINER *et al.*, 2010).

Caso haja a suspeita de meningoencefalite, independentemente da etiologia, e antes da confirmação após a análise do LCR, o paciente deve receber prontamente tratamento medi-

camentoso antimicrobiano. Via de regra, institui-se, empiricamente e com dose que atinja a cobertura para infecções do SNC, vancomicina, ceftriaxona, ampicilina e aciclovir até que se obtenha o resultado da bioquímica do LCR e/ou o resultado do PCR e/ou sorologia. A precocidade da instituição terapêutica altera o prognóstico com redução da taxa de mortalidade para 20-30%, se não tratada, a taxa se eleva para 70%, e menos de 3% dos pacientes retornarão à função normal.

Após a confirmação da etiologia como viral, o medicamento específico de escolha nas meningoencefalites causadas por HSV-1 e HSV-2 é o antiviral aciclovir por via intravenosa. Caso haja comprometimento importante da função renal, deverá ser avaliado o risco benefício em decorrência da nefrotoxicidade apresentada pelo fármaco (TUPPENY, 2013).

Quadro 2.2 Medicamentos usados no tratamento da meningite viral

Medicamentos	Dose	Mecanismo de ação	Principais efeitos colaterais
Aciclovir	5-20 mg/kg, via intravenosa, em doses diárias, em um período de 14 a 21 dias.	Age como inibidor e substrato para a DNA-polimerase específica do vírus, impedindo a síntese do DNA viral, sem afetar os processos celulares normais.	Agitação, confusão, tremor, convulsões, sonolência, dor no local da infusão e nefrotoxicidade.

Fonte: CUNHA & BARON, 2017; BIONDI & BYINGTON, 2015.

Em lactentes febris em avaliação para meningoencefalite, os agentes infecciosos mais

comuns encontrados são outros vírus além do HSV, que, geralmente, causam doenças

autolimitadas, não necessitam de terapia antimicrobiana e não são afetados pelo tratamento com antibióticos e/ou aciclovir (BIONDI & BYINGTON, 2015).

Além disso, o uso de glicocorticoides em altas doses como terapia adjuvante não se mostrou com grande alterações de prognóstico, sendo, então, feito de maneira controversa, principalmente nas encefalites decorrentes do vírus varicela-zoster (GUNDAMRAJ & HASBUN, 2023).

Em raros casos refratários de meningoencefalite viral aguda e nos quais há uma herniação iminente ou aumento da pressão intracraniana refratária ao tratamento medicamentoso, é indicada descompressão cirúrgica (STEINER *et al.*, 2010).

PREVENÇÃO

A meningite viral pode ser causada por diferentes patógenos, como enterovírus, herpes vírus e vírus influenza (KOHIL *et al.*, 2021), por isso, as medidas preventivas variam conforme o agente etiológico.

O início da patogenia da meningoencefalite viral se dá pela contaminação por meio da via fecal-oral (KOHIL *et al.*, 2021), por isso, boas práticas de higiene, como lavar as mãos de modo frequente e evitar o compartilhamento de utensílios pessoais, é uma medida profilática efetiva.

Outra forma de contaminação é pelas vias aéreas (KOHIL *et al.*, 2021); dessa forma, o conhecimento e o distanciamento social de indivíduos doentes na residência ou na região domiciliar é imprescindível para evitar o contato com patógenos que possam levar a uma meningite viral.

A vacinação é a principal alternativa de prevenção para algumas formas de meningite viral. A título de ilustração, a vacina tríplice

viral é a medida ideal para prevenir meningites virais associadas às infecções pelos agentes etiológicos do sarampo, da caxumba e da rubéola (GUNDAMRAJ & HASBUN, 2023).

A prática do sexo seguro com o uso de preservativos é fundamental para a profilaxia da meningoencefalite causada pelo HSV-1 e HSV-2 e, por isso, sempre deve ser indicada.

O uso de antivirais orais, como valaciclovir (500 mg/dia), fanciclovir (250 mg, 2 vezes/dia) ou aciclovir (400 mg, 2 vezes/dia), para pacientes com recorrência de meningite por HSV, é uma medida profilática razoável a se tentar (AURELIUS *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

A meningoencefalite é uma patologia infecciosa que afeta o sistema nervoso central, ocasionando uma inflamação das meninges e do parênquima. A meningite viral é a principal apresentação dessa doença com sua incidência decrescendo com a idade, mas pode aumentar durante o período do verão e outono.

Em caso de suspeita de meningoencefalite, independentemente da etiologia e do quadro clínico inicial, o tratamento medicamentoso deve ser instituído prontamente antes mesmo da realização de exames complementares para a complementação propedêutica.

Boas práticas de higiene, como lavar as mãos de modo frequente e evitar o compartilhamento de utensílios pessoais, são a base da profilaxia da meningoencefalite. A vacinação é a principal alternativa de prevenção de algumas formas de meningite viral, como a tríplice viral. O distanciamento social de indivíduos doentes é importante na prevenção de contaminação com vírus sazonais. O uso de preservativo previne a infecção pelo HSV-1 e HSV-2, pois são infecções sexualmente transmissíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-QAHTANI, S.M. *et al.* Etiology, clinical phenotypes, epidemiological correlates, laboratory biomarkers and diagnostic challenges of pediatric viral meningitis: descriptive review. *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, p. 923125, 2022. doi: 10.3389/fped.2022.923125.
- AURELIUS, E. *et al.* Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, v. 54, p. 1304, 2012. doi: 10.1093/cid/cis031.
- BERKLEY, J.A. *et al.* Diagnosis of acute bacterial meningitis in children at a district hospital in sub-Saharan Africa. *The Lancet*, v. 357, p. 1753, 2001. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04897-2.
- BERKLITE, L. *et al.* O painel sorológico do LCR para meningoencefalite viral grande carece de utilidade nas decisões e resultados clínicos. *Bioquímica Clínica*, v. 109, p. 17, 2022.
- BIONDI, E.A. & BYINGTON, C.L. Evaluation and management of febrile, well-appearing young infants. *Infectious Disease Clinics*, v. 29, p. 575, 2015. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.008.
- CHADWICK, D.R. Viral meningitis. *British Medical Bulletin*, v. 75, 2006. doi: 10.1093/bmb/ldh057.
- COSTA-MATOS, A. *et al.* Avaliação do sinal de dor à compressão do globo ocular nas síndromes meníngeas infecciosas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 526, 2005. doi: 10.1590/S0037-86822005000600016.
- CUNHA, B.A. & BARON, J. The pharmacokinetic basis of oral valacyclovir treatment of herpes simplex virus (HSV) or varicella zoster virus (VZV) meningitis, meningoencephalitis or encephalitis in adults. *Journal of Chemotherapy*, v. 29, p. 122, 2017. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000065.
- GOMES, L. *et al.* Aspectos epidemiológicos das meningites virais no estado do Piauí no período de 2007 a 2017. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 11, e433, 2019. doi: 10.25248/reas.e433.2019.
- GUNDAMRAJ, V. & HASBUN, R. Viral meningitis and encephalitis: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 36, p. 177, 2023. doi: 10.1097/QCO.0000000000000922.
- HANDLEY, G. *et al.* Distinguir a meningoencefalite por citomegalovírus de outras infecções virais do sistema nervoso central. *Journal of Clinical Virology*, 2021. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104936.
- HVIID, A. & MELBYE, M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. *Epidemiology*, p. 695, 2007. doi: 10.1097/ede.0b013e3181567d31.
- JUBELT, B. & LIPTON, H.L. Enterovirus/picornavirus infections. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 123, p. 379, 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00018-3.
- KIM, J.V. *et al.* Myelomonocytic cell recruitment causes fatal CNS vascular injury during acute viral meningitis. *Nature*, v. 457, p. 191, 2009. doi: 10.1038/nature07591.
- KOHIL, A. *et al.* Viral meningitis: an overview. *Archives of Virology*, v. 166, p. 335, 2021. doi: 10.1007/s00705-020-04891-1.
- KWOK, C.S. *et al.* The impact of concomitant diagnosis of viral infections on in-hospital mortality in patients hospitalized with a diagnosis of heart failure in the United States: insights from the National Inpatient Sample. *Viruses*, v. 14, p. 2418, 2022. doi: 10.3390/v14112418.
- LOGAN, S.A.E. & MACMAHON, E. Viral meningitis. *BMJ*, v. 336, p. 36, 2008. doi: 10.1136/bmj.39409.673657.AE.
- McGILL, F. *et al.* Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 30, p. 248, 2017. doi: 10.1097/QCO.0000000000000355.
- SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Saúde. Meningites virais. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, p. 748, 2006.
- SILVA, L.H.V. *et al.* Meningite viral. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 23, 2023. doi: 10.25248/reamed.e12414.2023.
- STEINER, I. *et al.* Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology*, v. 17, p. 999, 2010. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x.
- TUPPENY, M. Viral meningitis and encephalitis. *Critical Care Nursing Clinics*, v. 25, p. 363, 2013. doi: 10.1016/j.ccell.2013.04.003.