

Abordagem multidisciplinar na investigação e tratamento da meningite crônica: Revisão sistemática da literatura e diretrizes atuais

 <https://doi.org/10.56238/sevenced2024.012-026>

Ingridy Tayane Gonçalves Pires Fernandes

Mestre em Políticas Públicas
Instituição: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)

Thayanne Rysia Gomes Bezerra

Residente em Clínica Médica
Instituição: Hospital Regional de Taguatinga (HRT)

Carlos Walmyr de Mattos Oliveira

Doutorando em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituição: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz

Cristiane del Corso

Doutora em Fisiologia
Instituição: Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)

José Miguel Aiquel Bellolio

Especialista em Neurocirurgia
Instituição: Hospital Santa Isabel

Elaine Aparecida Leoni

Mestre em Saúde Pública
Instituição: Universidad San Lorenzo

Solange Aparecida Caetano

Mestre em Saúde Pública
Instituição: Universidad San Lorenzo

Leandro Spalato Torres

Especialista em Saúde Pública
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSP)

Valdemir Vieira

Mestre em Ciências da Saúde
Instituição: Escola de Enfermagem da USP

Carlos Augusto da Conceição Sena Filho

Graduado em Medicina
Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Gabriel Barboza de Andrade

Graduado em Medicina
Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

João Paulo Ortiz Miklós

Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)

Vinício Pires Sallet

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário FG (UniFG)

Víctor César Vieira de Oliveira Barros

Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Yohan Cristhian de Jesus Farias

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT)

José Leite de Figueiredo Neto

Graduado em Medicina
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB)

RESUMO

A meningite crônica é uma condição inflamatória das meninges que pode causar sérias complicações neurológicas e até mesmo ser fatal se não for tratada adequadamente. Este estudo apresenta uma revisão sistemática da literatura, visando fornecer uma compreensão abrangente das abordagens multidisciplinares na investigação e tratamento desta doença complexa. A metodologia adotada incluiu uma revisão bibliográfica detalhada, utilizando bases de dados científicas de renome, como PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase. Os critérios de inclusão e exclusão foram rigorosos, garantindo a seleção de estudos relevantes e de alta qualidade. A análise dos estudos selecionados revelou uma diversidade de etiologias da meningite crônica, incluindo infecções, neoplasias malignas, distúrbios autoimunes, meningite química e infecções parameningeas. As manifestações clínicas são variadas e podem incluir cefaleia persistente, hidrocefalia, neuropatias cranianas, radiculopatias e alterações cognitivas. O diagnóstico preciso é fundamental



e baseia-se na análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), que deve incluir uma série de exames laboratoriais e microbiológicos. Destaca-se a importância da abordagem multidisciplinar no manejo da meningite crônica, envolvendo clínicos, neurologistas, microbiologistas e patologistas. A identificação precoce da etiologia específica e a implementação de um tratamento adequado são essenciais para melhorar os desfechos clínicos. A terapia empírica pode ser necessária em casos de diagnóstico incerto, mas ajustes devem ser feitos com base na evolução clínica e nos resultados dos exames. Conclui-se que a colaboração interdisciplinar e a atualização contínua da prática clínica são cruciais para o manejo eficaz da meningite crônica. Futuras pesquisas devem se concentrar no desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais rápidas e precisas, bem como em estratégias terapêuticas mais eficazes. Isso pode resultar em uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição debilitante.

Palavras-chave: Meningite Crônica, Abordagem Multidisciplinar, Diagnóstico, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A meningite crônica é uma condição inflamatória das meninges que envolve a persistência dos sintomas e sinais clínicos por um período superior a quatro semanas ¹¹. Diferente da meningite aguda, que tem um início súbito e evolução rápida, a meningite crônica apresenta um quadro clínico insidioso e progressivo, o que muitas vezes dificulta seu diagnóstico e manejo clínico ¹. Esta condição pode ser causada por uma variedade de agentes etiológicos, incluindo infecções bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias, além de causas não infecciosas como doenças autoimunes e neoplasias ⁹.

A abordagem diagnóstica e terapêutica da meningite crônica exige uma visão multidisciplinar, envolvendo profissionais de diferentes áreas da medicina, como neurologistas, infectologistas, reumatologistas, imunologistas e oncologistas ⁸. Essa complexidade se deve à diversidade de agentes causadores e às variadas apresentações clínicas, que podem incluir cefaleia, febre persistente, alterações cognitivas, sinais neurológicos focais e sintomas sistêmicos ⁷. A identificação precisa do agente etiológico é crucial para direcionar o tratamento adequado, que pode variar desde o uso de antibióticos e antifúngicos específicos até a administração de imunossupressores em casos de etiologia autoimune ⁹.

Embora existam diretrizes clínicas e consensos estabelecidos para o manejo de meningite aguda, as recomendações específicas para meningite crônica são menos claras e frequentemente baseadas em estudos de caso ou séries de casos, dada a raridade e heterogeneidade da doença ^{1,6}. A revisão sistemática da literatura atual e a análise crítica das diretrizes existentes são essenciais para consolidar o conhecimento, identificar lacunas e inconsistências e propor abordagens mais eficazes e integradas.

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a abordagem multidisciplinar na investigação e tratamento da meningite crônica, sintetizando as evidências disponíveis e as diretrizes atuais. Busca-se, assim, fornecer uma visão abrangente das melhores práticas clínicas, identificar áreas que necessitam de maior investigação e desenvolvimento, e propor recomendações que possam melhorar os resultados clínicos dos pacientes afetados por esta condição complexa e desafiadora.

A relevância deste estudo está no potencial de impactar positivamente a prática clínica, ao oferecer aos profissionais de saúde um recurso atualizado e bem fundamentado para o diagnóstico e manejo da meningite crônica, promovendo uma abordagem mais eficaz e integrada no tratamento dos pacientes.

2 METODOLOGIA

A metodologia foi cuidadosamente estruturada para examinar de forma abrangente os aspectos cruciais da doença. Inicialmente, foi conduzida uma revisão bibliográfica detalhada abrangendo

epidemiologia, etiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnósticos diferenciais e estratégias de tratamento da meningite crônica. Para identificar estudos relevantes, foram utilizadas bases de dados científicas de renome, como PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase. Os termos de pesquisa específicos utilizados incluíram "meningite crônica", "abordagem multidisciplinar", "diagnóstico diferencial", "tratamento", "epidemiologia", "etiologia" e "diretrizes".

Para assegurar a relevância e a qualidade dos estudos incluídos na revisão, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão rigorosos. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que abordassem diretamente aspectos epidemiológicos, etiológicos, patogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da meningite crônica, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos controlados e diretrizes clínicas, desde que estivessem disponíveis integralmente e publicados nos últimos 20 anos. Foram excluídos estudos que não estavam disponíveis integralmente, que não apresentavam dados relevantes ou que não se enquadravam nos objetivos específicos desta revisão, assim como publicações duplicadas.

Os estudos selecionados foram analisados criticamente e sintetizados para identificar padrões, lacunas de conhecimento e controvérsias no campo da meningite crônica. A análise incluiu uma avaliação dos mecanismos moleculares subjacentes, como respostas imunes inflamatórias crônicas e fatores genéticos e ambientais associados à doença. Foram exploradas também as diferentes abordagens diagnósticas, incluindo exames laboratoriais, de imagem e métodos moleculares, bem como as estratégias terapêuticas envolvendo abordagens farmacológicas, cirúrgicas e de suporte multidisciplinar.

Considerações éticas foram rigorosamente observadas, incluindo a revisão e síntese de dados secundários, com especial atenção para a potencial presença de viés de publicação e a limitação inerente à dependência de dados publicados. Não foi realizada uma análise estatística formal, dada a natureza predominantemente de revisão de literatura e análise crítica de estudos existentes. O manuscrito foi submetido a revisão por pares para garantir a precisão dos dados, a clareza da apresentação e a conformidade com as normas éticas e metodológicas, proporcionando uma estrutura sólida para a análise abrangente da meningite crônica e a identificação de futuras direções de pesquisa.

Além das bases de dados eletrônicas, foram consultados livros relevantes para fornecer uma visão abrangente e aprofundada sobre temas específicos da meningite crônica, como neurobiologia, farmacologia e manifestações clínicas. Os livros utilizados foram selecionados com base em sua relevância e autoridade no campo da medicina e da neurociência, garantindo uma base sólida de conhecimento para a revisão. Esta metodologia meticulosa e abrangente visa fornecer uma análise detalhada e integrada das abordagens multidisciplinares na investigação e tratamento da meningite crônica, identificando práticas atuais e destacando áreas que necessitam de mais pesquisa e desenvolvimento.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A inflamação crônica das meninges, que incluem a pia-máter, aracnoide e dura-máter, pode causar incapacidade neurológica profunda e, se não tratada adequadamente, pode ser fatal ⁴. A meningite crônica é diagnosticada quando uma síndrome neurológica típica persiste por mais de quatro semanas, acompanhada por uma resposta inflamatória contínua no líquido cefalorraquidiano (LCS), evidenciada por uma contagem de leucócitos superior a $5/\mu\text{L}$ ³. As causas da meningite crônica são variadas, e o tratamento eficaz depende da identificação precisa da etiologia subjacente ⁴.

Existem cinco principais categorias de doenças responsáveis pela maioria dos casos de meningite crônica. A primeira categoria inclui infecções das meninges, que podem ser causadas por bactérias, vírus, fungos ou parasitas ⁹. A segunda categoria é a neoplasia maligna, onde tumores malignos podem invadir ou comprimir as meninges, levando à inflamação ¹¹. Distúrbios inflamatórios autoimunes constituem a terceira categoria, com doenças como lúpus eritematoso sistêmico e sarcoidose provocando inflamação das meninges ⁴. A quarta categoria é a meningite química, que pode ocorrer devido à introdução de substâncias irritantes no espaço subaracnoide ⁴. Finalmente, a quinta categoria engloba infecções parameningeas, onde infecções localizadas em áreas adjacentes às meninges, como nos ossos ou tecidos moles próximos, podem se espalhar e causar inflamação meníngea ⁴.

3.1 FISIOPATOLOGIA

As manifestações neurológicas da meningite crônica são determinadas pela localização anatômica da inflamação e suas consequências. As principais manifestações incluem cefaleia persistente, hidrocefalia, neuropatias cranianas, radiculopatias e alterações cognitivas ou da personalidade, que podem ocorrer isoladamente ou em combinação ¹². A combinação desses sintomas indica uma ampla disseminação do processo inflamatório ao longo das vias do líquido cefalorraquidiano (LCS) ⁷. Em alguns casos, a presença de uma doença sistêmica subjacente sugere um agente específico ou uma classe de agentes como a causa provável ⁹.

O diagnóstico de meningite crônica é geralmente estabelecido quando o quadro clínico leva o médico a examinar o LCS em busca de sinais de inflamação ¹. O LCS é produzido pelo plexo coriódico dos ventrículos cerebrais e atravessa forames estreitos para o espaço subaracnoide, que circunda o cérebro e a medula espinal ⁴. Ele circula em torno da base do cérebro e sobre os hemisférios cerebrais, sendo reabsorvido por vilosidades aracnóides que se projetam para dentro do seio sagital superior ⁴. Esse fluxo constitui uma via de propagação rápida de infecções e outros processos infiltrativos para o encéfalo, a medula espinal e raízes de nervos cranianos e espinais ⁵. A inflamação pode se propagar do espaço subaracnoide para o parênquima cerebral através das bainhas de aracnoide que circundam os vasos sanguíneos que penetram no tecido cerebral (espaços de Virchow-Robin) ^{4,5}.

As manifestações clínicas específicas da meningite crônica incluem uma variedade de sinais e sintomas, como cefaleia crônica, dor e rigidez no pescoço ou nas costas, alterações de personalidade, estado mental alterado, fraqueza facial, visão dupla, perda auditiva, fraqueza e dormência nos membros, e retenção ou incontinência urinária ^{4,7}. Esses sintomas refletem a extensão e a localização da inflamação meníngea ⁷. Por exemplo, a estimulação das fibras nervosas nociceptivas das meninges pelo processo inflamatório resulta em cefaleia e dor cervical ou lombar ⁷. A obstrução das vias do LCS pode provocar hidrocefalia e sinais de pressão intracraniana elevada, como cefaleia, vômitos, apatia, sonolência, instabilidade da marcha, papiledema, perda visual e paralisia do VI nervo craniano ⁴.

As alterações cognitivas e comportamentais podem resultar de danos vasculares devido à inflamação ao redor dos vasos sanguíneos no espaço subaracnóideo, causando infartos ³. Os depósitos inflamatórios, frequentemente proeminentes ao redor do tronco encefálico e dos nervos cranianos, bem como ao longo da face inferior dos lobos frontais e temporais, caracterizam a meningite basal ⁴. Esta se manifesta frequentemente por múltiplas neuropatias cranianas, com diminuição da visão, fraqueza facial, perda auditiva, diplopia e anormalidades sensitivas ou motoras na orofaringe, além de diminuição do olfato e da sensação facial ^{4,7}.

A meningite espinal pode envolver lesões das raízes nervosas motoras e sensitivas quando atravessam o espaço subaracnóideo e penetram nas meninges, manifestando-se como diversas radiculopatias, com combinações de dor radicular, perda sensitiva, fraqueza motora e incontinência urinária ou fecal ⁵. A inflamação crônica pode causar espessamento das meninges e pinçamento das raízes nervosas, condição conhecida como paquimeningite, podendo atingir e danificar a medula espinal, resultando em mielopatia ³. Pacientes com comprometimento lentamente progressivo de várias raízes nervosas cranianas e/ou espinais provavelmente apresentam meningite crônica ¹². Testes eletrofisiológicos podem ser úteis para determinar o comprometimento dessas raízes nervosas ⁴.

Em alguns pacientes, a presença de evidências de doença sistêmica pode fornecer pistas sobre a causa subjacente da meningite crônica ¹². Uma história completa de viagens, práticas sexuais e exposição a agentes infecciosos é fundamental ¹². As causas infecciosas estão frequentemente associadas a febre, mal-estar, anorexia e sinais de infecção localizada ou disseminada fora do sistema nervoso ⁷. Isso é particularmente relevante em pacientes imunossuprimidos, como aqueles com infecção pelo HIV, nos quais a meningite crônica pode se apresentar sem cefaleia ou febre ⁴. Distúrbios inflamatórios não infecciosos podem produzir manifestações sistêmicas antes de se manifestarem como meningite ³. A meningite carcinomatosa pode ou não ser acompanhada por evidências clínicas da neoplasia primária ⁵.

3.2 ABORDAGEM AO PACIENTE COM MENINGITE CRÔNICA

A presença de cefaleia crônica, hidrocefalia, neuropatia craniana, radiculopatia e/ou declínio cognitivo em um paciente sugere a necessidade de punção lombar (PL) para buscar evidências de inflamação meníngea ^{2, 4}. Algumas vezes, o diagnóstico é feito quando um exame contrastado (tomografia computadorizada - TC ou ressonância magnética - RM) mostra extravasamento do agente de contraste para as meninges ⁵. O realce das meninges é sempre preocupante, exceto nos casos de reforço dural após PL, procedimentos neurocirúrgicos, concussão ou vazamento espontâneo de líquido cefalorraquidiano (LCS) ⁴. Confirmada a meningite crônica pelo exame do LCS, os esforços devem ser direcionados para identificar a causa, o que pode envolver outras análises do LCS, diagnóstico de infecção sistêmica subjacente ou distúrbio inflamatório não infeccioso, ou exame histopatológico de amostras de biópsia das meninges ⁴.

Existem duas formas clínicas de meningite crônica: uma com sintomas crônicos e persistentes e outra com episódios distintos e recorrentes de doença ¹². Nos casos de episódios recorrentes, todos os sintomas, sinais e parâmetros de inflamação meníngea do LCS resolvem-se completamente entre os episódios, espontaneamente ou em resposta a um tratamento específico ¹². As possíveis causas incluem meningite de Mollaret, frequentemente causada por infecção pelo herpes-vírus simples (HSV) tipo 2; meningite química, devido ao extravasamento episódico de conteúdo de tumor epidermoide, craniofaringioma ou colesteatoma para o LCS; e condições inflamatórias autoimunes primárias, como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, doença relacionada à IgG4 e hipersensibilidade a fármacos com administração repetida do agente agressor ^{4, 5}.

A história epidemiológica é crucial no diagnóstico de meningite crônica e pode orientar a seleção dos exames laboratoriais ¹. Aspectos relevantes incluem história de tuberculose ou exposição; injeção epidural recente que pode levar a epidemias de meningite fúngica por *Exserohilum rostratum*; viagem para áreas endêmicas de infecções fúngicas, como o vale de San Joaquin na Califórnia e estados do sudoeste dos EUA para coccidioidomicose, estados do centro-oeste para histoplasmose e estados do sudeste para blastomicose; viagem à região do Mediterrâneo ou ingestão de laticínios não pasteurizados importados (*Brucella*); tempo despendido em áreas endêmicas para a doença de Lyme; exposição a infecções sexualmente transmissíveis (sífilis); exposição de hospedeiro imunocomprometido a pombos e suas excretas (*Cryptococcus neoformans* var. *gatti*); jardinagem (*Sporothrix schenckii*); ingestão de carne malcozida ou contato com gatos domésticos (*Toxoplasma gondii*); residência na Tailândia ou no Japão (*Gnathostoma spinigerum*), na América Latina (*Paracoccidioides brasiliensis*) ou no sul do Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residência em áreas rurais com exposição a guaxinins (*Baylisascaris procyonis*); e residência na América Latina, Filipinas, África Subsaariana ou Sudeste Asiático (*Taenia solium/cisticercose*) ^{1, 3, 4, 5, 7}.

A presença de sinais cerebrais focais em pacientes com meningite crônica sugere a possibilidade de abscesso cerebral, infecção parameningea, neoplasia ou vasculite⁵. A identificação do agente causal requer uma análise detalhada do LCS e outras investigações, como cultura e coloração de Gram, testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) e detecção de anticorpos específicos, além de exames de imagem como TC e RM para avaliar a extensão da inflamação meníngea e identificar possíveis focos de infecção ou neoplasias⁴.

3.3 EXAMES DE IMAGEM E ANÁLISE DO LÍQUIDO CEREBROSPINAL

Para pacientes com suspeita de meningite crônica, a realização de exames de imagem é essencial, especialmente se houver suspeita de pressão intracraniana (PIC) elevada^{1, 4}. Antes de proceder com a punção lombar (PL), é crucial realizar uma neuroimagem para descartar a presença de lesões expansivas, edema cerebral ou bloqueio no fluxo do líquido cerebrospinal (LCS) ventricular, que podem aumentar o risco de herniação cerebral⁴. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são ferramentas indispensáveis nesses casos³. Elas podem identificar a captação meníngea, infecções parameningeas como abscessos cerebrais, encarceramento da medula espinal devido a neoplasias, inflamações ou infecções, e depósitos nodulares nas meninges ou nas raízes nervosas, que podem indicar neoplasias malignas ou sarcoidose⁴.

Além disso, a angiografia pode ser utilizada para detectar sinais de arterite cerebral em pacientes com meningite crônica que apresentam acidente vascular cerebral⁷. Em casos de hidrocefalia obstrutiva, uma drenagem ventricular direta pode ser necessária⁷. Pacientes com vias de fluxo cerebrospinal abertas e PIC elevada, devido à deficiência na absorção de LCS pelas vilosidades aracnoides, geralmente podem realizar a PL de forma segura, e esta pode até ser terapêutica^{3, 11}. No entanto, pode ser necessária drenagem lombar repetitiva ou contínua para evitar deterioração súbita e morte por PIC elevada³. Em alguns casos, como na meningite criptocócica, níveis elevados de PIC que ameaçam a vida podem ocorrer sem aumento dos ventrículos⁴.

A análise do líquido cerebrospinal (LCS) é fundamental para o diagnóstico de meningite crônica^{1, 2}. A pressão do LCS deve ser medida inicialmente, e amostras devem ser enviadas ao laboratório para uma série de exames, incluindo cultura bacteriana, fúngica e de tuberculose, teste de VDRL, contagem celular total e diferencial, coloração pelo Gram e medição dos níveis de glicose e proteína^{1, 2}. Devem-se realizar preparações a fresco para fungos e parasitas, preparação com tinta nanquim, culturas para bactérias e fungos fastidiosos, pesquisa do antígeno criptocócico, bandas oligoclonais de imunoglobulinas e citologia^{2, 3}. Outros testes específicos do LCS ou hemoculturas e culturas podem ser solicitados com base na história clínica, exame físico ou resultados preliminares do LCS³.

Testes sorológicos e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar sequências de DNA específicas do patógeno suspeito podem acelerar o diagnóstico. A PCR para RNA ribossômico

(rRNA) 16s é útil para detectar uma ampla gama de causas bacterianas de meningite, especialmente na meningite parcialmente tratada ^{6, 8, 9}. Os rRNAs 18s e 28s podem ajudar na detecção de espécies de fungos ⁹. Em suspeitas de infecções fúngicas, a determinação dos β -glicanos pode ser um exame complementar valioso ⁹. Com os avanços tecnológicos, o sequenciamento imparcial metagenômico de próxima geração está se tornando amplamente disponível, representando um método eficiente para diagnosticar casos difíceis ⁴.

Na maioria dos casos de meningite crônica, células mononucleares predominam no LCS ¹¹. Quando os neutrófilos prevalecem após três semanas de doença, etiologias como *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (em 5 a 10% dos casos iniciais), vários fungos (como *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Cladophialophora bantiana*) e causas não infecciosas como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e meningite química exógena devem ser consideradas ^{4, 5, 9}. A presença de eosinófilos ou seu predomínio em uma resposta celular mononuclear pode indicar parasitoses, micoses, doenças neoplásicas ou outros processos inflamatórios ⁴.

Frequentemente, é necessário ampliar o número de exames complementares quando a investigação inicial não revela a etiologia ¹. Repetidas amostras de grandes volumes de LCS lombar podem ser necessárias para estabelecer o diagnóstico de certas causas infecciosas e malignas de meningite crônica ³. A meningite linfomatosa ou carcinomatosa pode ser diagnosticada por exame de cortes de um bloco celular formado pela centrifugação do sedimento de um grande volume de LCS ¹⁰. A citometria de fluxo para células malignas também pode ser útil em casos suspeitos de meningite carcinomatosa ⁴. Diagnósticos de meningite fúngica podem exigir grandes volumes de LCS para cultura do sedimento ⁹. Quando a punção lombar convencional é improdutiva, a punção da cisterna cervical pode ser útil para obter LCS próximo às meninges basilares, e o líquido ventricular pode parecer estéril em casos de infecção ativa no espaço lombar baixo ⁴.

3.4 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL E ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA MENINGITE CRÔNICA

Na investigação de meningite crônica, além do exame do líquido cefalorraquidiano (LCS), é crucial identificar doenças subjacentes. Testes tuberculínicos, radiografia de tórax, exame e cultura de urina, hemograma e contagem diferencial, provas de função renal e hepática, fosfatase alcalina, velocidade de hemossedimentação, fatores antinucleares, anticorpos anti-Ro e anti-La, fator reumatoide e nível de IgG4 são frequentemente indicados ^{1, 4}. Em alguns casos, é necessário investigar minuciosamente à procura de um foco sistêmico de infecção, especialmente em casos de doença fúngica ou tuberculose ^{11, 12}. Tomografias computadorizadas (TC) ou ressonâncias magnéticas (RM) do tórax, além de exames de escarro, podem ser úteis ⁴. Anormalidades podem ser detectadas por broncoscopia ou biópsia

transtorácica por agulha ⁴. Embora o teste cutâneo de tuberculina tenha especificidade e sensibilidade limitadas, os testes de liberação de γ -interferona podem ser usados para diagnosticar tuberculose latente ⁴. A biópsia de fígado, medula óssea ou linfonodo pode ser diagnóstica em casos de tuberculose miliar, micose disseminada, sarcoidose ou neoplasia maligna metastática ³. A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose pode ser valiosa para identificar locais sistêmicos para biópsia em pacientes com suspeita de meningite carcinomatosa ou sarcoidose, quando outros exames não fornecem informações ⁵. Testes genéticos podem identificar mutações responsáveis por distúrbios autoinflamatórios monogênicos raros ⁵.

Se a análise do LCS não for diagnóstica, a biópsia das meninges deve ser considerada em pacientes com incapacidade grave, necessidade de descompressão ventricular crônica ou doença progressiva ^{1,4}. A coordenação entre cirurgião, patologista, microbiologista e citologista é essencial para obter uma amostra adequada e realizar culturas apropriadas, além de estudos histológicos e moleculares, incluindo microscopia eletrônica e PCR ^{7,8}. A taxa de positividade da biópsia meníngea é maior quando se selecionam regiões com captação de contraste na RM ou TC ⁵. Com técnicas microcirúrgicas atuais, é possível acessar a maioria das áreas das meninges basais para biópsia por meio de craniotomia limitada ⁵. Em uma série de casos, a RM demonstrou realce meníngeo em 47% dos pacientes submetidos à biópsia meníngea; a biópsia de uma região captante de contraste foi diagnóstica em 80% dos casos, enquanto a biópsia de regiões não captantes foi diagnóstica em apenas 9% ^{1,4}. As doenças mais comuns identificadas foram sarcoidose (31%) e adenocarcinoma metastático (25%) ⁴.

Em cerca de 33% dos casos, o diagnóstico permanece desconhecido, apesar de avaliação cuidadosa do LCS e dos possíveis locais extraneurais de doença ^{4,12}. Diversos microrganismos causadores de meningite crônica podem levar semanas para serem identificados em culturas ⁹. Nos casos enigmáticos, as opções são determinadas pela extensão dos déficits clínicos e pela taxa de progressão ⁴. É prudente aguardar os resultados das culturas se o paciente estiver assintomático ou se os sintomas forem leves e não progressivos ¹. No entanto, em muitos casos, ocorre deterioração neurológica progressiva, exigindo tratamento rápido ⁵. Derivações ventriculoperitoneais podem aliviar a hidrocefalia, mas deve-se considerar o risco de propagar um processo inflamatório não diagnosticado para o abdome ⁴.

Estabelecer o diagnóstico do agente etiológico é fundamental, pois existem tratamentos eficazes para muitas causas de meningite crônica ^{1,2}. Se o distúrbio não for tratado, é provável que ocorra lesão progressiva do sistema nervoso central (SNC) e dos nervos e raízes cranianos ⁵. Em certas ocasiões, deve-se instituir terapia empírica quando todas as tentativas de diagnóstico tiverem fracassado ¹⁰. Geralmente, a terapia empírica nos Estados Unidos consiste em antimicobacterianos, anfotericina para infecção fúngica e/ou glicocorticoides para causas inflamatórias não infecciosas ⁴. É importante

direcionar o tratamento empírico da meningite linfocitária para a tuberculose, especialmente quando associada a baixos níveis de glicose no LCS, pois a doença não tratada pode ser devastadora em poucas semanas ⁵. A terapia prolongada com inibidores do fator de necrose tumoral e antimorte celular programada 1 (PD-1) pode reativar a tuberculose; esses pacientes que desenvolvem meningite crônica devem ser tratados empiricamente com terapia antituberculose se a etiologia for incerta ^{10, 12}. Na série da Mayo Clinic, o tratamento empírico mais eficaz foi a administração de glicocorticoides em vez de terapia antituberculose ⁴. Ao usar glicocorticoides empiricamente, deve-se ter cuidado com respostas transitórias ao tratamento, pois algumas etiologias infecciosas (como tuberculose e cisticercose) e não infecciosas (como linfoma) podem responder temporariamente à monoterapia com glicocorticoides ⁴. A meningite carcinomatosa ou linfomatosa pode ser difícil de diagnosticar inicialmente, mas torna-se evidente com o tempo ^{1, 12}.

A meningite crônica não é incomum na evolução da infecção pelo HIV ¹². Pleocitose e sinais meníngeos leves são frequentes no início da infecção pelo HIV, com ocasional persistência de meningite de baixo grau ¹². A toxoplasmose geralmente se manifesta como abscessos intracranianos, mas também pode estar associada à meningite ⁹. Outras causas de meningite crônica na AIDS incluem infecção por *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* ou outros fungos, sífilis e linfoma ³. Toxoplasmose, criptococose, nocardiose e outras infecções fúngicas são importantes fatores etiológicos a serem considerados em indivíduos com estados de imunodeficiência não relacionados à AIDS, até mesmo aqueles causados por agentes imunossupressores ^{3,4}. Devido ao risco elevado de meningite crônica e à atenuação dos sinais clínicos de irritação meníngea em indivíduos imunossuprimidos, é necessário examinar o LCS na presença de qualquer cefaleia persistente ou alteração inexplicada do estado mental ⁴.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática da literatura sobre a meningite crônica revelou uma ampla gama de etiologias, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas e estratégias terapêuticas. As principais causas de meningite crônica incluem infecções, neoplasias malignas, distúrbios autoimunes, meningite química e infecções parameníngeas ^{1,4}. As infecções meníngeas crônicas podem ser causadas por uma variedade de agentes patogênicos, incluindo bactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, fungos como *Cryptococcus neoformans*, vírus como o herpesvírus e parasitas como *Toxoplasma gondii* ⁹. Tumores malignos, incluindo carcinomas e linfomas, podem invadir as meninges, causando inflamação crônica ¹¹. Doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e sarcoidose frequentemente apresentam meningite crônica como uma das manifestações ^{4,5}. A introdução de substâncias irritantes no espaço subaracnoideo pode resultar em inflamação meníngea persistente, enquanto infecções

localizadas em áreas adjacentes às meninges, como nos ossos ou tecidos moles próximos, podem se espalhar e causar inflamação meníngea ^{2, 4, 12}.

As manifestações clínicas da meningite crônica são variadas e dependem da localização anatômica da inflamação e suas consequências ^{4, 7}. Os sintomas principais incluem cefaleia persistente, hidrocefalia, neuropatias cranianas, radiculopatias e alterações cognitivas ou de personalidade ^{7, 12}. Esses sintomas refletem a extensão e a localização da inflamação meníngea ⁷. A estimulação das fibras nervosas nociceptivas das meninges pelo processo inflamatório resulta em cefaleia e dor cervical ou lombar ⁷. A obstrução das vias do líquido cerebrospinal (LCS) pode provocar hidrocefalia e sinais de pressão intracraniana elevada, como cefaleia, vômitos, apatia, sonolência, instabilidade da marcha, papiledema, perda visual e paralisia do VI nervo craniano ^{4, 12}. Alterações cognitivas e comportamentais podem resultar de danos vasculares devido à inflamação ao redor dos vasos sanguíneos no espaço subaracnoideo, causando infartos ³. A meningite basal, caracterizada por depósitos inflamatórios proeminentes ao redor do tronco encefálico e dos nervos cranianos, manifesta-se frequentemente por múltiplas neuropatias cranianas ⁴.

Para o diagnóstico de meningite crônica, é essencial a análise do LCS ⁴. A pressão do LCS deve ser medida inicialmente, e amostras devem ser enviadas ao laboratório para uma série de exames, incluindo cultura bacteriana, fúngica e de tuberculose, teste de VDRL, contagem celular total e diferencial, coloração pelo Gram e medição dos níveis de glicose e proteína ⁴. Devem-se realizar preparações a fresco para fungos e parasitas, preparação com tinta nanquim, culturas para bactérias e fungos fastidiosos, pesquisa do antígeno criptocócico, bandas oligoclonais de imunoglobulinas e citologia ⁴. Testes sorológicos e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar sequências de DNA específicas do patógeno suspeito podem acelerar o diagnóstico ^{6, 8}. A PCR para RNA ribossômico (rRNA) 16s é útil para detectar uma ampla gama de causas bacterianas de meningite, especialmente na meningite parcialmente tratada ^{6, 8, 9}. Os rRNAs 18s e 28s podem ajudar na detecção de espécies de fungos ⁹. Em suspeitas de infecções fúngicas, a determinação dos β -glicanos pode ser um exame complementar valioso ⁹.

Em casos onde a análise inicial do LCS não revela a etiologia, pode ser necessária a ampliação do número de exames complementares ¹. Repetidas amostras de grandes volumes de LCS lombar podem ser necessárias para estabelecer o diagnóstico de certas causas infecciosas e malignas de meningite crônica ⁴. A meningite linfomatosa ou carcinomatosa pode ser diagnosticada por exame de cortes de um bloco celular formado pela centrifugação do sedimento de um grande volume de LCS ^{10, 12}. A citometria de fluxo para células malignas também pode ser útil em casos suspeitos de meningite carcinomatosa ⁴. Diagnósticos de meningite fúngica podem exigir grandes volumes de LCS para cultura do sedimento ^{4, 9}. Quando a punção lombar convencional é improdutiva, a punção da cisterna cervical pode ser útil para obter LCS próximo às meninges basilares ⁴.

Estabelecer o diagnóstico do agente etiológico é fundamental, pois existem tratamentos eficazes para muitas causas de meningite crônica⁹. Se o distúrbio não for tratado, é provável que ocorra lesão progressiva do sistema nervoso central (SNC) e dos nervos e raízes cranianos⁵. Em algumas situações, pode ser necessária a instituição de terapia empírica quando todas as tentativas de diagnóstico tiverem fracassado^{4,8}. Geralmente, a terapia empírica nos Estados Unidos consiste em antimicobacterianos, anfotericina para infecção fúngica e/ou glicocorticoides para causas inflamatórias não infecciosas⁴. É importante direcionar o tratamento empírico da meningite linfocitária para a tuberculose, especialmente quando associada a baixos níveis de glicose no LCS, pois a doença não tratada pode ser devastadora em poucas semanas⁵. A terapia prolongada com inibidores do fator de necrose tumoral e antimore celular programada 1 (PD-1) pode reativar a tuberculose; esses pacientes que desenvolvem meningite crônica devem ser tratados empiricamente com terapia antituberculose se a etiologia for incerta^{10,12}. A resposta ao tratamento deve ser monitorada de perto, e ajustes devem ser feitos conforme necessário, com base na evolução clínica e nos resultados dos exames.

Os resultados desta revisão destacam a complexidade do diagnóstico e tratamento da meningite crônica. A abordagem multidisciplinar, envolvendo clínicos, neurologistas, microbiologistas e patologistas, é essencial para a identificação precisa da etiologia e a implementação de um tratamento eficaz. A identificação precoce e o tratamento adequado podem prevenir complicações graves e melhorar significativamente o prognóstico dos pacientes com meningite crônica.

5 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática sobre meningite crônica oferece uma compreensão abrangente das diversas etiologias, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas e estratégias terapêuticas associadas a esta condição complexa. Evidenciamos que a meningite crônica pode resultar de uma variedade de agentes infecciosos, neoplasias malignas, distúrbios autoimunes, reações químicas e infecções parameningeas. Cada uma dessas etiologias apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos específicos, exigindo uma abordagem cuidadosa e detalhada.

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCS) permanece como a pedra angular do diagnóstico, com métodos complementares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a citometria de fluxo, desempenhando papéis cruciais na identificação de patógenos difíceis de detectar e células malignas. A variabilidade nas manifestações clínicas, que incluem desde cefaleia persistente até alterações cognitivas e neuropatias cranianas, sublinha a importância de uma avaliação clínica abrangente e multidisciplinar.

Os achados reforçam a necessidade de uma abordagem empírica, especialmente em casos onde o diagnóstico etiológico preciso não é rapidamente alcançado. A terapia empírica, ajustada às suspeitas



clínicas mais prováveis, pode prevenir a progressão da doença e minimizar danos irreversíveis ao sistema nervoso central.

Concluimos que a identificação precoce e o tratamento adequado da meningite crônica são essenciais para melhorar os desfechos clínicos. A colaboração interdisciplinar é fundamental para o sucesso do manejo desta condição, destacando-se a importância de atualizações contínuas na prática clínica com base em evidências emergentes. Futuras pesquisas devem focar no desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais rápidas e precisas, bem como em estratégias terapêuticas que possam ser implementadas de maneira mais eficaz e com menor morbidade associada. O avanço nestas áreas terá um impacto significativo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por meningite crônica.



REFERÊNCIAS

BALDWIN, K. J.; ÁVILA, J. D. Diagnostic Approach to Chronic Meningitis. *Neurol. Clin.*, v. 36, n. 4, p. 831-849, nov. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861918312386?via%3Dihub>. Acesso em: 05 mai. 2024

FILHO, S. L. A. P. et al. Fatores prognósticos em pacientes graves com meningite bacteriana adquirida na comunidade e lesão renal aguda. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v. 30, n. 2, jun. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/JzsWXFD6qXX9cYMyKbN3K9m/#>. Acesso em: 28 abr. 2024

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. *Cecil Medicina Interna*. 26ª ed. GEN Guanabara Koogan, 2022

KASPER, Dennis L. et al. *Medicina interna de Harrison*. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017

KUMAR, V. et al. *Robbins & Cotran: patologia. Bases patológicas das doenças*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

LAVAL, C. A. B.; PIMENTA, F. C.; ANDRADE, J. G.; ANDRADE, S. S.; ANDRADE, A. L. S. S. Progress towards meningitis prevention in the conjugate vaccines. *Braz. J. Infect. Dis.*, v. 7, n. 5, p. 315-324, out. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/mg7xRrsq46wzBCGR4tG5W7t/?lang=en>. Acesso em: 10 mai. 2024

RAMOS, M. B. et al. The Most Influential Papers in Infectious Meningitis Research: A Bibliometric Study. *Neurol India*, v. 69, n. 4, p. 817-825, ago. 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/neur/fulltext/2021/69040/the_most_influential_papers_in_infectious.6.aspx. Acesso em: 22 abr. 2024

RIBEIRO, I. G. et al. Avaliação do sistema nacional de vigilância da doença meningocócica: Brasil, 2007-2017. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 28, n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/fTLsgTZBn4M9WkCfqBcCJvf/#>. Acesso em: 03 mai. 2024

SABERI, A. et al. Diagnosis of Meningitis Caused by Pathogenic Microorganisms Using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *Basic Clin. Neuro.*, v. 9, n. 2, p. 73-86, abr. 2018. Disponível em: <https://bcn.iums.ac.ir/article-1-1060-en.html>. Acesso em: 02 mai. 2024

SILVA, G. D. et al. Diagnostic and therapeutic approach to chronic meningitis in Brazil: a narrative review. *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 80, n. 11, p. 1167-1177, nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36577417/>. Acesso em: 03 mai. 2024

THAKUR, K. T.; WILSON, M. R. Chronic Meningitis. *Continuum (Minneapolis)*, v. 24, n. 5, p. 1298-1326, out. 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/continuum/abstract/2018/10000/chronic_meningitis.6.aspx. Acesso em: 13 mai. 2024

ZUNT J. R.; BALDWIN, K. J. Chronic and subacute meningitis. *Continuum (Minneapolis)*, v. 18, n. 6, p. 1290-1318, dez. 2012. Disponível em: <https://journals.lww.com/continuum/abstract/2012/12000/neurocysticercosis.9.aspx>. Acesso em: 22 mai. 2024