

## **Meningite Asséptica: Definição de Caso**

Terhi Tapiainen<sup>1</sup>. (em nome do Grupo de Trabalho sobre Meningite Asséptica da Colaboração Brighton<sup>#</sup>).

<sup>1</sup> Hospital Universitário de Crianças, Basel, Suíça

<sup>#</sup> *Homepage* da Colaboração Brighton: <http://www.brightoncollaboration.org>

e-mail: [secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org)

\* Declaração de isenção de responsabilidade: os achados, opiniões e afirmativas contidas nesse documento consensual são os dos membros do Grupo de Trabalho, enquanto indivíduos. Eles não representam necessariamente as posições oficiais de cada organização participante (por exemplo, governo, universidade, ou corporação). Especificamente, os achados e conclusões neste artigo são os dos autores e não necessariamente representam posições oficiais dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), da Agência Regulatória de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*) e da Agência de Proteção à Saúde ou dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos.

Palavras-chave: meningite asséptica, evento adverso, imunização, diretrizes, definição de caso

## 1. Preâmbulo

A meningite asséptica é geralmente definida como uma síndrome caracterizada pelo início agudo de sinais e sintomas de inflamação meníngea, pleocitose do líquido céfalo-raquidiano (LCR), e ausência de microrganismos na coloração de Gram e/ou cultura de rotina. A meningite asséptica é frequentemente causada por agentes virais, especialmente por enterovírus. Outras etiologias conhecidas são bactérias não cultiváveis em culturas de rotina (*Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, espécies de *Borrelia*, etc.), espécies de *Chlamydia*, espécies de *Mycoplasma*, espécies de *Rickettsia*, fungos, protozoários (toxoplasmose, malária, etc.) e outros parasitas, infecções parameníngeas, doenças malignas, sarcoidose, doenças imunes, medicamentos, corpos estranhos, e cistos no ou adjacentes ao sistema nervoso central (SNC). Os vírus do sarampo e da caxumba foram agentes causais importantes de meningite asséptica antes da introdução das vacinas contra sarampo e caxumba. Casos de meningite asséptica foram relatados após imunização com várias vacinas de vírus vivos atenuados, incluindo pólio oral, vacina combinada contra sarampo-caxumba-rubéola (SCR), varicela, febre amarela e varíola. Meningite asséptica acompanhando radiculite e mielite também ocorreram após a administração vacina contra raiva inativada de vírus tipo Semple.

### ***Análise Racional para as Decisões sobre a Definição de Caso para Meningite Asséptica como Evento Adverso após Imunização (EAPV)***

Como sinais e sintomas típicos para meningite asséptica não são vistos em todos os pacientes, eles não são apropriados para uso como critério único para uma definição de caso de EAPV. Febre ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) tem sido registrada em 67-100% dos pacientes com meningite asséptica confirmada, cefaléia em 81-100%, vômitos em 70-92% e rigidez de nuca em 39-70% dos pacientes. Além disso, sintomas típicos em geral estão ausentes em crianças com menos de 2 anos de idade. Portanto, pelo menos um sintoma ou sinal de fase aguda deve estar presente para excluir pessoas que são examinadas ou estão em acompanhamento em virtude de uma condição crônica.

Cada caso de meningite asséptica deve ter pleocitose em uma amostra de LCR, já que isso estabelece de maneira objetiva uma inflamação das meninges. Um valor  $>5$  leucócitos/ $\mu\text{L}$  no LCR para definir pleocitose é baseado na distribuição normal de leucócitos no LCR em

adultos, crianças e lactentes com 2 meses de idade ou mais. Para lactentes com menos de 2 meses de idade, um ponto de corte (*cut off*) de >15 leucócitos/ $\mu\text{L}$  no LCR foi escolhido com base em um estudo de lactentes saudáveis e em um estudo de casos com suspeita de infecção do SNC, mas em que agentes infecciosos foram excluídos através de investigação laboratorial exaustiva. Usando esses valores de referência, uma taxa de diagnósticos falso-positivos de meningite asséptica de menos de 2% pode ser esperada em crianças e adultos e de menos de 5% em neonatos. Valores de referência mais elevados provavelmente aumentariam o risco de perda de casos verdadeiros, já que 5% das crianças com agentes virais confirmados no LCR têm uma pleocitose inferior a 10/ $\mu\text{L}$ .

A concentração de proteína do LCR pode estar elevada enquanto a concentração de glicose é geralmente normal em pacientes com meningite asséptica. Entretanto, a proteína e a glicose do LCR não são utilizadas na definição de caso, pois a acurácia diagnóstica desses testes na distinção entre meningite bacteriana e não bacteriana com coloração de gram negativa é baixa. Embora a meningite asséptica seja geralmente associada com uma pleocitose linfocítica, leucócitos polimorfonucleares podem predominar no início e mesmo durante todo o decurso de meningite causada por infecções não-bacterianas. Assim, a presença de leucócitos polimorfonucleares no LCR não foi utilizada como critério para descartar o diagnóstico de meningite asséptica.

Encefalite é associada frequentemente com meningite concomitante, pois a inflamação das meninges frequentemente está presente na encefalite. Portanto, casos de encefalite podem frequentemente também preencher os critérios de meningite asséptica. Entretanto, do ponto de vista diagnóstico, a inflamação parenquimatosa da encefalite dominará o quadro clínico e neurodiagnóstico. Além disso, enquanto que a maioria dos casos de meningite asséptica está associada com desfecho favorável e poucas seqüelas, a encefalite pode estar associada com doença neurológica intensa, com seqüelas graves a longo prazo e morte.

Portanto, a meningite asséptica deve ser relatada apenas na ausência de características clínicas e diagnósticas de encefalite. Se há evidência, clínica ou através de testes diagnósticos, de inflamação das meninges e do parênquima, e o caso preenche os critérios de encefalite e meningite asséptica, o caso deve ser relatado como encefalite.

Os casos que receberam antibióticos antes de coleta de amostra do LCR não são excluídos,

mas o pré-tratamento com antibióticos deve ser relatado.

Como a definição em si mesma define uma entidade clínica sem inferência de relação causal a determinada exposição, o intervalo de tempo entre a imunização e o início do evento não pode ser parte da definição de caso, mas deve ser avaliada. Além disso, dados sobre etiologia específica e confirmação laboratorial dos casos associados a vacinas não são necessários nem apropriados para a definição de caso, mas são necessários quando os casos recebem categorização adicional.

## 2. Definição Clínica de Caso de Meningite Asséptica

### Nível 1 de certeza diagnóstica

- Evidência clínica de meningite aguda, como febre, cefaléia, vômitos, abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou outros sinais de irritação meníngea.

#### E

- Pleocitose no LCR<sup>1</sup>, verificada por
  - >5 leucócitos/mm<sup>3</sup> (□L) se o paciente tiver 2 meses de idade<sup>2</sup> ou mais
  - >15 leucócitos/mm<sup>3</sup> (□L) em lactentes com menos de 2 meses<sup>2</sup>,

#### E

- Ausência de qualquer microrganismo na coloração do LCR pelo Gram,

#### E

- Cultura bacteriana de rotina do LCR negativa, na ausência de tratamento com antibióticos antes da primeira coleta de amostra do LCR.

### Nível 2 de certeza diagnóstica

- Evidência clínica de meningite aguda, como febre, cefaléia, vômitos, abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou outros sinais de irritação meníngea,

#### E

- Pleocitose no LCR, verificada por
  - >5 leucócitos/mm<sup>3</sup> (□L) se o paciente tiver 2 meses de idade<sup>2</sup> u mais,
  - >15 leucócitos/mm<sup>3</sup> (□L) em lactentes com menos de 2 meses<sup>2</sup>,

#### E

- Ausência de qualquer microrganismo na coloração do LCR pelo Gram,

#### E

- Não foi obtida cultura do LCR, OU cultura negativa na presença de tratamento com antibióticos antes da obtenção da primeira amostra do LCR.

### Nível 3 de certeza diagnóstica

Não aplicável

Se o caso preenche os critérios de definição de caso para meningite asséptica e encefalite, [53], deve ser notificado apenas como encefalite.

### **Notas para a Definição de caso**

<sup>1</sup> Nos casos de presumível punção lombar traumática (i.e., hemácias no LCR sem outra causa conhecida, tais como traumatismo craniano, derrame hemorrágico, ou encefalite necrotizante) a pleocitose do LCR é definida como razão >1:1 dos leucócitos no LCR observados e previstos. Leucócitos previstos do LCR são calculados utilizando a seguinte fórmula: Leucócitos previstos do LCR = Hemácias do LCR X (leucócitos do sangue/hemácias do sangue). Na ausência de dados sobre hemácias e leucócitos do sangue, a pleocitose pode ser definida como uma razão de >1:500 entre leucócitos e hemácias do LCR.

<sup>2</sup> Idade cronológica (data de nascimento).

### **Documento fonte:**

Tapiainen T, Prevots R, Izurieta HS, Abramson J, Bilynsky R, Bonhoeffer J, Bonnet MC, Center K, Galamai J, Gillard P, Griot M, Hartmann K, Heininger U, Hudson M, Koller A, Khetsuriani N, Khuri-Bulos N, Marcy SM, Matulionyte R, Schondorf I, Sejvar J, Steele R; The Brighton Collaboration Aseptic Meningitis Working Group. Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25 (2007) 5793–5802.