

Victor Martins Rocha

DIAGNÓSTICO DE MENINGITE

**Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG
2010**

Victor Martins Rocha

DIAGNÓSTICO DE MENINGITE

Monografia apresentada ao II Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Prof. Dr. Eurípedes Barbosa

Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG
2010

Folha de aprovação

A minha mãe, Conceição, e ao meu pai Joselmar meus exemplos de vida, por todo amor, carinho, compreensão e estímulo para que este trabalho fosse realizado com sucesso.

Agradecimento

Agradeço primeiramente a DEUS pelo dom da vida e por sempre caminhar a meu lado.

Aos meus familiares por todo apoio e confiança depositado.

Aos meus amigos que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos e que contribuíram de forma única para a realização deste trabalho.

A toda equipe do Hospital Santo Antônio em Curvelo e ao laboratório Hemocentro por toda paciência e aprendizado.

Ao secretário Silas, pela solidariedade demonstrada durante todo o Curso.

Ao Eurípedes, meu orientador por me conduzir durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço também aos professores do Curso, por todo conhecimento adquirido.

Nenhuma mente que se abre para uma
nova idéia voltará a ter o tamanho original.
(Albert Einstein)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	7
LISTA DE SIGLAS.....	8
RESUMO.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. MENINGITE.....	12
2.1 Meningites bacterianas.....	13
2.1.1 Meningites causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> b	15
2.1.2 Meningites causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>	16
2.1.3 Meningites causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	17
2.2 Meningite tuberculosa	18
2.3 Meningite fúngica	19
2.4 Meningite viral.....	20
2.5 Meningite priônica.....	21
2.6 Meningite carcinomatosa	22
2.7 Meningite química	22
2.8 Meningite amebiana	23
2.9 Meningite lúpica	24
3. CONCLUSÕES.....	25
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

LISTA DE TABELAS

1. Distribuição de faixa etária de acordo com a etiologia em lactentes com meningite piogênica na Bahia..... 11
2. Acurácia dos métodos de diagnóstico etiológico de meningites bacterianas12
3. Características do exame do líquido cefalorraquidiano em 231 casos de meningoencefalite tuberculosa 13

LISTA DE FIGURAS

1. Reação em cadeia da polimerase multiplex 15

LISTA DE ABREVIATURAS

1. Hib - Haemophilus influenzae tipo b

LISTA DE SIGLAS

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

MB - Meningite bacteriana

MT - Meningite tuberculosa

PCR - Reação em cadeia da polimerase (do inglês)

RESUMO

A meningite consiste em uma inflamação das meninges, membranas protetoras que envolvem o cérebro e a medula espinhal. A meningite bacteriana é a principal responsável por complicações tardias, principalmente sequelas neurológicas, no entanto, a meningite viral é mais frequente que a bacteriana, porém menos grave. O prognóstico da meningite é melhor de acordo com a precocidade do diagnóstico, da instituição do tratamento antimicrobiano e das medidas de suporte adequadas. O diagnóstico definitivo é realizado mediante o líquido e as dificuldades técnicas para a obtenção de material suficiente ou a demora na análise do mesmo dificultam a decisão rápida sobre o início da antibioticoterapia. A imunização contribuiu para diminuir a incidência da meningite causando significativo impacto sobre a saúde das crianças, especialmente aquelas menores de um ano. O objetivo presente estudo consistem em revisar as principais formas de diagnóstico precoce da meningite garantindo assim um maior sucesso terapêutico. Concluiu-se que citologia, citometria, exames bioquímicos, coloração de Gram, pesquisa de fungos são metodologias que podem auxiliar o médico no tratamento. As técnicas biomoleculares têm sido umas excelentes opções de diagnóstico, porém são de difícil acesso para algumas populações.

Palavras chave: Meningite, líquido, diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

A meningite consiste em uma inflamação das meninges membranas protetoras que envolvem o cérebro e a medula espinhal (BRANCO et al., 2007). Entre as várias etiologias de meningite pode-se citar as bacterianas, virais, fúngicas, tuberculosa, lúpicas, químicas, neoplásicas, por protozoários (amebas de vida livre) e priônicas.

A meningite bacteriana é a principal responsável por complicações tardias, principalmente sequelas neurológicas, no entanto, a viral é mais freqüente porém menos grave (STOCCO et al., 2010). Estes patógenos, entretanto, têm distribuição e predominância variadas, dependendo das características particulares de cada faixa etária e região segundo TRÓCOLI (1998).

Conhecida desde a antiguidade médicos importantes da história, como Hipócrates e Galeno já faziam referência à meningite. Foi em meados do século XVII, mais precisamente em 1661, que Thomas Willis fez a primeira descrição detalhada da meningite. Em 1887, é que o primeiro agente patogênico desta enfermidade, a *Neisseria meningitidis* foi isolada e padronizada a realização da punção lombar com fins propedêuticos. A partir de então, os demais agentes etiológicos bacterianos, foram sendo gradualmente identificados (TRÓCOLI, 1998).

Vários agentes bacterianos podem causar meningites na infância, mas três bactérias são responsáveis por mais de 90% das meningites como agente etiológico identificado no meio: *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (hemófilos) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) de acordo com SUCCI (2002).

A meningite bacteriana (MB) é responsável por elevada morbidade e mortalidade em crianças. Com os novos avanços nos métodos de diagnósticos, no tratamento antimicrobiano e de suporte, na monitorização e nos métodos profiláticos obteve-se uma diminuição deste quadro. Na época pré-antibiótica, a letalidade era aproximadamente de 100% e os que sobreviviam, apresentavam graves seqüelas neurológicas. Atualmente, de 5% a 40% das crianças ainda morrem em decorrência de MB, na dependência, entre outros fatores, da idade do paciente e do patógeno envolvido. As seqüelas neurológicas ocorrem em 5% a 30% dos sobreviventes, e devem-se principalmente ao retardo no estabelecimento do diagnóstico e no início do tratamento antimicrobiano eficaz (MANTESE et al., 2002).

O diagnóstico definitivo depende do exame do líquido, cujos achados característicos incluem a pleocitose (aumento de células) à custa de neutrófilos (em geral correspondendo a 80% do número total de células), a hiperproteínoorraquia, a hipoglicorraquia e na bacterioscopia pelo Gram observa-se presença de bactérias (em 25% a 90% dos casos) e a cultura positiva (em 70% a 90% dos casos não submetidos a tratamento prévio). Preferencialmente as amostras devem ser obtidas antes do início do tratamento antimicrobiano, mas o emprego de antibióticos não deve desestimular a busca da etiologia (MANTESE et al., 2002).

A imunização contribuiu para diminuir a incidência da meningite bacteriana causando significativo impacto sobre a saúde das crianças, especialmente aquelas menores de um ano. Acredita-se que não somente os profissionais de saúde mas também toda a população devem ter conhecimento da situação epidemiológica da doença, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce e, quando necessário, iniciar imediatamente a quimioprofilaxia (KMETZSCH et al., 2003).

Devido à dificuldade encontrada pelos profissionais de saúde em realizar o diagnóstico da meningite, o objetivo do presente estudo consistem em revisar as principais formas de diagnóstico precoce da meningite garantindo, assim, um maior sucesso terapêutico.

2 MENINGITE

A meningite representa um importante problema em saúde pública, comprometendo principalmente crianças e adolescentes. Todos os casos suspeitos, independentemente do agente etiológico, são de notificação e investigação obrigatória pelo sistema de vigilância epidemiológica (KMETZSCH et al., 2003). Esta patologia consiste em uma inflamação das meninges, que são membranas protetoras que envolvem o cérebro e a medula espinhal (BRANCO et al., 2007).

Na maioria dos estudos realizados observa-se maior incidência desta doença em crianças, principalmente nos dois primeiros anos de vida (LUCENA et al., 2002). Além disto, pode causar uma serie de complicações sejam estas imediatas ou tardias, as quais podem culminar em danos irreversíveis no Sistema Nervoso Central (SNC), ou até mesmo a letalidade (PINHEIRO et al., 2010).

Para diminuir a letalidade e os riscos de seqüelas graves, o início do tratamento antimicrobiano deve ser estabelecido precoce e adequadamente. A escolha do antimicrobiano depende da sua atividade para o agente infeccioso, de sua capacidade de penetração no líquido e do conhecimento do perfil etiológico das meningites em uma determinada região (SUCCI, 2002).

Seus agentes etiológicos são, principalmente, vírus e bactérias, além dos fungos, os quais se tornaram relativamente rotineiros após a pandemia de AIDS (síndrome da imunodeficiência humana), ocorrida a partir do início dos anos 80, não excluindo também as de origem tuberculosa, auto-imune, químicas, neoplásicas, por protozoários (amebas de vida livre) e priônicas que ocorrem em menor frequência, o que não as tornam menos importantes. Estes patógenos, entretanto, apresentam distribuição e predominância variadas, dependendo das características particulares de cada região de acordo com a faixa etária (TRÓCOLI 1998).

Entre os principais sinais e sintomas estão: febre, cefaléia, vômitos em jato, crises epilépticas, sonolência, rigidez na nuca, alterações do comportamento e diminuição do nível de consciência. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos ocorridos nos últimos anos, a meningite bacteriana demonstra continuar a ser um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento (LUCENA et al., 2002).

2.1 Meningites bacterianas

Estudos realizados em diversas áreas do mundo indicam que três tipos de bactérias são responsáveis por mais de 90% das meningites bacterianas. De acordo com a Tabela 1, o Hib, a *Neisseria meningitidis* (meningococo) e o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) consistem os principais agentes (LUCENA et al., 2002).

Tabela 1. Distribuição de faixa etária de acordo com a etiologia em lactentes com meningite piogênica na Bahia

Idade	<i>H. influenzae</i> (n/%)	<i>N. meningitidis</i> (n/%)	<i>S. pneumoniae</i> (n/%)
< 6 meses	10 (35,7)	7 (25,0)	11 (39,3)
≥ 6 meses e < 1 ano	29 (76,3)	4 (10,5)	5 (13,2)
≥ 1 ano	15 (93,7)	0 (0,0)	1 (6,3)

Fonte: LUCENA et al. (2002).

Os riscos potenciais de determinar morte ou seqüelas definitivas tornam as meningites bacterianas objeto de temor não só entre profissionais de saúde, mas entre os familiares das crianças atingidas (LUCENA et al., 2002). A letalidade nas meningites bacterianas pode atingir níveis próximos a 30%, dependendo da faixa etária acometida e do agente etiológico, segundo SUCCI (2002). A importância de cada um deles varia de acordo com a área geográfica e com a situação endêmica no momento do estudo (MANTESE et al., 2002).

O prognóstico da MB é melhor de acordo com a precocidade do diagnóstico, da instituição do tratamento antimicrobiano e das medidas de suporte adequadas. Considerando que a antibioticoterapia inicial é, em geral, empírico quanto à etiologia e à sensibilidade antimicrobiana, é fundamental conhecer os dados epidemiológicos de cada comunidade (MANTESE et al., 2002).

O diagnóstico definitivo é realizado mediante o exame do líquido e as dificuldades técnicas para a obtenção de material suficiente e a demora na análise do mesmo dificultam a decisão rápida sobre o início da antibioticoterapia, segundo TRÓCOLI (1998).

Os principais métodos de diagnóstico consistem na bacterioscopia, no exame imunológico (Látex ou ELISA), na contraímunoeletroforese (restrito a laboratório público de referência), cultura (padrão ouro) e recentemente a reação em cadeia da polimerase (PCR) segundo FAILACE et al. (2005).

Na Tabela 2 observa-se a acurácia dos métodos de diagnóstico etiologia em meningites bacteriana.

Tabela 2. Acurácia dos métodos de diagnóstico etiológico de meningites bacterianas

Agente etiológico	Método diagnóstico		
	Gram (%)	Látex e/ou ELISA (%)	Cultura (%)
<i>H. influenzae tipo b</i>	74,0%	77,8%	18,5%
<i>N. meningitidis</i>	62,5%	12,5%	16,7%
<i>S. pneumoniae</i>	100%	71,4%	42,8%
Total	72,4%	50,0%	20,7%

Fonte: LUCENA et al. (2002).

Os critérios para diagnóstico consistem na positividade do Gram, cultura bacteriana, na detecção do antígeno por aglutinação em látex ou contraímuno-elektroforese (no LCR ou sangue), nas citometrias acima de 1.000 células/mm³, neutrófilos com concentração acima de 60%, nas proteínas maiores que 100 mg/dL sendo muito importante a utilização de um kit de diagnóstico com excelente sensibilidade para a pesquisa de proteínas e de glicose inferior a 50 mg/dL, na presença de manifestações clínicas de acordo com WEISS & GUESS (2001).

FAILACE et al. (2005) avaliaram o desempenho da PCR para detecção simultânea da *meningitidis*, *influenzae* e *Streptococcus sp.* no diagnóstico das meningites bacterianas e sua aplicabilidade na rotina diagnóstica. Os autores encontraram sensibilidade de 88,1% e especificidade de 99,0%. A PCR utilizada foi a multiplex (Figura 1).

Para diminuir a letalidade e os riscos de seqüelas graves, o início do tratamento antimicrobiano deve ser precoce e adequado. A escolha do antimicrobiano depende da atividade para o agente infeccioso, da penetração líquórica e do conhecimento do perfil etiológico das meningites numa determinada região (SUCCI, 2002).

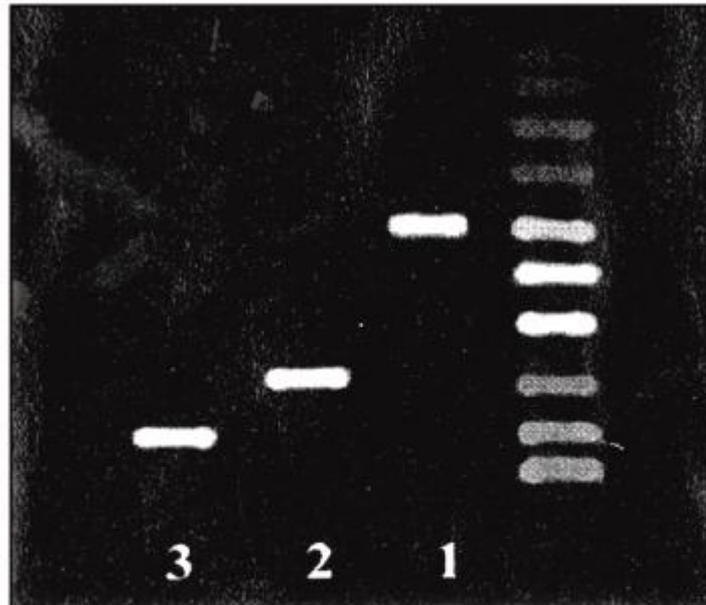


Fig. Electrophoresis of PCR amplification products in agarose gel (2%). Results are compared to molecular weight markers and DNA sequences of *Streptococcus* sp. (1), *H. influenzae* (2), and *N. meningitidis* (3).

Fonte: FAILACE et al. (2005).

2.1.1 Meningites causadas por *Haemophilus influenzae b* (H1b) (hemófilos)

O *influenzae* é classificado em seis sorotipos (a, b, c, d, e, f), de acordo com as diferenças antigênicas de sua cápsula polissacarídica. A forma acapsulada dos hemófilos pode permanecer nas vias respiratórias e causar infecções localizadas, especialmente sinusites e otites (nas crianças) e bronquites (nos adultos). Sua forma capsulada, especialmente a do Tipo b (H1b), está relacionada com enfermidades mais graves, como meningite, epiglote, pneumonia, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite (KMETZSCH et al., 2003).

A meningite por H1b tem distribuição universal, sendo uma doença geralmente endêmica, com predomínio no inverno. Sua transmissão ocorre de pessoa para pessoa, através das vias respiratórias ou por contato direto com as secreções durante o período infectante. O período de incubação é desconhecido, provavelmente variando de dois a quatro dias. A enfermidade deixa de ser transmitida ao término de 24 a 48 horas após o início da antibioticoterapia (STOCCO et al., 2010).

Clinicamente, a meningite por H1b tem um curso semelhante ao de outras meningites, sendo, por vezes, difícil de distingui-la de quadros cuja etiologia é o pneumococo ou o meningococo. A mortalidade da meningite por H1b é maior na faixa

etária de zero a quatro anos, decaindo a partir destes quatro anos (KMETZSCH et al., 2003).

A estratégia mais específica para a prevenção das doenças causadas pelo Hib consiste na imunização. Em setembro de 1999, em todo o Brasil, foi implantada a vacina contra Hib para menores de dois anos de idade, seguindo o Programa Nacional de Imunização. A partir de então houve significativa redução dos coeficientes de incidência de meningite por Hib. O diagnóstico pode ser realizado através da bacterioscopia, látex, contraímuno eletroforese, cultura e PCR (FAILACE et al., 2005).

2.1.2 Meningites causadas por *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis ou meningococo é classificada em 12 sorogrupos de acordo com a especificidade imunológica do polissacárideo capsular. Diferenças imunológicas entre as principais classes de proteínas da membrana externa são as bases para a classificação do microrganismo em sorotipos e subtipos, segundo MILAGRES & MELLES (1993).

A *meningitidis* tem sido, historicamente, associada a surtos epidêmicos de inflamação das meninges. No Brasil, a meningite meningocócica foi observada pela primeira vez em São Paulo no ano de 1906. A doença manteve-se sob forma endêmica até 1945 de acordo com MILAGRES & MELLES (1993).

Frente ao conhecimento da antigenicidade e imunogenicidade do meningococo, diferentes vacinas vêm sendo aplicadas com limitados sucessos na prevenção da doença. Dispõe-se de vacinas polissacarídicas eficazes em conferir imunidade contra *N. meningitidis* A, C, Y e W135. No entanto, crianças menores de dois anos representam a faixa etária de maior risco de aquisição da doença pois desenvolvem baixos níveis de anticorpos bactericidas e conseqüentemente apresentam reduzidos níveis de proteção à doença (MILAGRES & MELLES, 1993).

As principais formas de diagnóstico consistem na bacterioscopia, látex, contraímuno eletroforese, cultura e PCR (FAILACE et al., 2005).

2.1.3 Meningites causadas por *Streptococcus pneumoniae*

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria pertencente à família Streptococcaceae, comumente encontrada na mucosa da nasofaringe e orofaringe de

seres humanos sadios. Podem causar principalmente otite média aguda, sinusite, bronquite, pneumonia, bacteremia e meningite (VIEIRA et., 2007).

A meningite por *S. pneumoniae* geralmente ocorre em lactentes menores de um ano ou na velhice e a resistência bacteriana vem aumentando progressivamente (BRICKS & BEREZIN, 2006). Quando incide fora dessas faixas etárias geralmente está associada a outras doenças como hemoglobinopatias e traumatismo craniano com ou sem fratura, segundo MORAES & GUEDES (1990).

Uma das características da meningite pneumocócica é o fato de esta poder ser recorrente, ou seja, poder incidir no mesmo indivíduo duas ou mais vezes. Em crianças menores de 5 anos, a meningite por *S. pneumoniae* tem letalidade superior a 30% segundo (BRICKS & BEREZIN, 2006). A letalidade é alta, especialmente em países da África devido a fatores genéticos, como anemia falciforme, e a fatores socioeconômicos de acordo com MORAES & GUEDES (1990).

A incidência de meningite por pneumococo na população brasileira esta em torno de 1,0 a 1,5 por 100.000 habitantes. Em 2000, foi licenciada a primeira vacina conjugada contra *pneumoniae* e a partir de então se observou uma redução nas taxas de colonização por pneumococo e, conseqüentemente, a transmissão dessas bactérias na comunidade, tendo relevante papel na imunidade coletiva, de acordo com BRICKS & BEREZIN (2006).

Bacterioscopia, látex, contraímunoelctroforese, cultura e PCR são as formas de diagnostico (FAILACE et al., 2005).

2.2 Meningite tuberculosa

A meningite tuberculosa (MT) consiste em uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* que é um patógeno intracelular. É a complicação mais severa de todas as formas da tuberculose, sendo que em alguns países é a principal causa de meningite oportunista em pacientes com AIDS, exigindo hospitalização para diagnóstico e tratamento (NARDY et al., 1989).

A MT permanece como uma das doenças infecciosas mais frequentes do mundo. Sua letalidade no Brasil ainda é de cerca de 30%. Atrasos no diagnóstico e tratamento são fatores que contribuem diretamente para a alta mortalidade em decorrência desta patologia (PINHEIRO et al., 2010).

O diagnóstico é frequentemente difícil, pois o quadro clínico não é específico e os métodos de detecção deste patógeno no líquido apresentam baixíssimas sensibilidade e especificidade. O método de diagnóstico mais simples e possível de ser executado em laboratório de pequeno porte consiste na pesquisa direta do bacilo pela técnica de Ziehl-Nielsen, porém, a mesma apresenta baixa sensibilidade variando de 1,0% a 4,0% . O padrão ouro para diagnóstico da meningite tuberculosa é a realização da cultura, entretanto o tempo necessário para o crescimento bacteriano pode chegar a 45 dias. A análise do DNA por PCR apresentou baixa sensibilidade (17%) (NUNES et al., 1998).

As características do exame do LCR em relação à celularidade, valores das concentrações de proteína e de glicose, podem ser observadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características do líquido cefalorraquidiano em 231 casos de meningoencefalite tuberculosa

Características do LCR	Média +/- desvio padrão	Faixa	Anormalidades(%)
Celularidade (mm ³)	288 +/- 270	4 a 1.549	100%
Proteínas (mg/dL)	182 +/- 101	30 a 500	98,4%
Glicose (mg/ dL)	42 +/- 13	20 a 75	50,9%

Fonte: NUNES et al. (1998).

No Brasil, PINHEIRO et al. (2010) demonstraram a elevação da atividade da enzima chamada adenosina deaminase (ADA) em pacientes com MT. Esta enzima pode ser encontrada nos linfócitos e está diretamente relacionada a ativação destas células.

A atividade da adenosina deaminase pode ser determinada por vários métodos, sendo que o método colorimétrico é o mais utilizado devido a sua simplicidade e baixo custo, o que permite a fácil implantação na rotina laboratorial (PINHEIRO et al., 2010).

Segundo resultados de buscas concentrações acima de 10 U/L (faixa de referência 0-3 U/L) no líquido são considerados altamente sensíveis e específicas para o diagnóstico da meningite tuberculosa, especialmente em casos onde a atividade da ADA seja superior a 15 U/L. O mecanismo de aumento desta enzima ainda não é claro . A ADA ainda pode se encontrar elevada no líquido em patologias como: infarto cerebral,

neurosífilis, linfomeningites envolvidas com leucemias ou linfomas e outras meningites assépticas (PINHEIRO et al., 2010).

2.3 Meningite fúngica

Esta patologia consiste na inflamação das meninges causadas por fungos. O principal fungo causador desta doença é o *Cryptococcus neoformans*, agente da neurocriptococose, o qual tem sido observado em indivíduos imunossuprimidos devido a leucemias, diabetes, lupus eritematoso sistêmico (LES), gravidez e mais frequentemente em portadores da AIDS, de acordo com COSTA et al. (2009).

Segundo HENRY (2008), o diagnóstico geralmente é difícil de ser realizado, pois os sinais e sintomas apresentados são considerados não específicos. A amostra de escolha para o diagnóstico é o líquido, obtido por punção lombar e apresenta-se na maioria das vezes límpido, raramente turvo ou xantocrômico, elevações discretas de concentração de proteínas e diminuição ou não da glicose. Em sua celularidade pode se observar leucócitos de 40 a 400 células/mm³ com predomínio de polimorfos ou mononucleados.

Os fungos podem ser observados por meio da tinta da China, onde se visualizando-se os halos capsulares dos criptococos. Esta técnica apresenta sensibilidade de aproximadamente 77%. A cultura do fungo demonstrou sensibilidade de 86%, mas possui como desvantagem o tempo maior para se obter o resultado e a necessidade de grande volume de líquido, segundo COSTA, et al. (2009).

Um outro método que também pode ser utilizado consiste na detecção do antígeno criptocócico pelo método de aglutinação em látex cuja sensibilidade varia de 60% a 95% PASCHOAL et al. (2004).

Em 2004, PASCHOAL et al. observou sensibilidade de 92,9% e especificidade de 100% através da PCR, a qual é inviável na rotina laboratorial, por possuir alto custo, mas poderá ser aplicada nos casos que ainda não se alcançou a um diagnóstico definitivo.

Outro fungo que também é capaz de causar infecções no sistema nervoso central (SNC) é o *Paracoccidioides brasiliensis* o qual ocorre de forma endêmica na América Latina. Este fungo é dimórfico, capaz de se desenvolver na forma de levedura a 37 °C em que apresentam brotamentos que conferem ao parasito conformação semelhante à roda de leme de navio, tendo este valor diagnóstico e pode se apresentar

também na forma de micélio em temperatura ambiente (SILVA et al., 2000).

O líquido apresenta-se normal ou com discreta leucocitose com predomínio de polimorfonucleados, concentrações baixas de glicose e elevação de proteínas. A pesquisa direta no líquido em KOH (hidróxido de potássio) a 20% evidencia leveduras com gemulações múltiplas. Pode ser realizada a cultura, porém o crescimento é lento. Métodos imuno-histoquímicos podem se mostrar positivos no líquido, entretanto esta positividade não implica necessariamente lesão do SNC, havendo, ainda, possibilidade de ocorrerem reações cruzadas, em especial, com o histoplasma e o criptococo (SILVA et al., 2000).

2.4 Meningite viral

A viral apresenta maior prevalência em relação à meningite bacteriana, porém seu prognóstico é mais favorável (STOCCO et al., 2010).

Os enterovírus pertencem à família *Picornaviridae*, são os principais causadores da meningite viral. Estas apresentam genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva e replicam-se no citoplasma das células hospedeiras. Esses vírus possuem como características favoráveis à transmissão o fato de possuírem estabilidade em ambientes ácidos, resistência aos desinfetantes comuns e podem persistir viáveis por dias à temperatura ambiente. Os principais enterovírus causadores de doenças em humanos são: echovírus, poliovírus e coxsackievírus A e B. O echovírus é descrito como o principal agente causador da meningite asséptica de acordo com (LAMARÃO et al. 2005).

As principais formas de diagnóstico das meningites virais consistem na análise do líquido onde se observa em sua citometria uma discreta pleocitose com predomínio de mononucleados, elevação discreta ou normalidade das proteínas e nenhuma alteração na concentração de glicose. Outras formas de diagnóstico seria por meio da cultura, porém são necessários vários dias para se obter o resultado, imunofluorescências indireta e também através da PCR (LUNCHS et al., 2005).

2.5 Meningite priônica

A meningite priônica que é causada por príons que são modificações de proteínas normais do SNC as quais em sua forma normal são inofensivas, porém o

acúmulo da forma modificada pode levar à morte de neurônios. As doenças causadas por prions incluem: Kuru, iatrogênica, variante da doença de Creutzfeldt-Jakob e insônia familiar fatal, de acordo com HENRY (2008).

A doença de Creutzfeldt-Jakob pode ser causada pelo consumo de carne de vaca com encefalopatia espongiforme bovina (doença da vaca louca), transfusões de sangue, enxertos teciduais e instrumentos neurocirúrgicos contaminados. O diagnóstico é baseado na biopsia por meio de análise imunohistoquímica, demonstração de uma mutação no gene do príon, Western Blot e microscopia eletrônica. A concentração de proteínas totais no líquido se apresenta normal, e a presença da proteína 14-3-3 é um marcador para algumas doenças relacionadas aos prions (HENRY, 2008).

2.6 Meningite carcinomatosa

O acometimento metastático das leptomeninges é definido como carcinomatose meníngea ou meningite carcinomatosa e era considerada uma complicação rara dos tumores sólidos até recentemente. Nos últimos anos, com melhor controle sistêmico da doença neoplásica, a incidência da carcinomatose meníngea vem aumentando de modo significativo. Aproximadamente 5% a 8% dos pacientes com câncer têm o diagnóstico de carcinomatose meníngea como complicação. Os tumores que frequentemente estão associados a esta complicação é o câncer de mama seguido pelo câncer de pulmão e pelo melanoma (LIMA et al., 2003).

A análise do líquido obtido por punção lombar consiste no principal exame utilizado para o diagnóstico de carcinomatose meníngea. A presença de células malignas no líquido é considerada método padrão ouro para o diagnóstico de meningite carcinomatosa, sendo os achados falso-positivos raríssimos. A utilização da câmera de Sutil auxilia muito para que a amostra esteja mais concentrada facilitando assim a pesquisa de células malignas (LIMA et al., 2003).

A citometria e a análise bioquímica do líquido também estão alteradas na maioria dos pacientes com carcinomatose meníngea. Observa-se elevação da concentração de proteínas e diminuição acentuada na concentração de glicose. A contagem de leucócitos encontra-se aumentada com predomínio de leucócitos mononucleares provavelmente de origem reacional (LIMA et al., 2003). A análise de marcadores bioquímicos como o antígeno carcinoembrionário (CEA), desidrogenase láctica (LDH) e

beta-2-microglobulina no líquido pode contribuir para o diagnóstico em alguns casos (LIMA et al., 2003).

2.7 Meningite química

A química ocorre devido à injeção de anestésico, antibiótico, antituberculoso, corante radiopaco, dentre outras, no espaço liquórico podendo ter suas causas secundárias proveniente da ruptura e extravasamento de tumor epidermóide ou crâniofaringioma WALLACH (2009).

Os principais medicamentos que podem levar a esta patologia são: ibuprofeno, trimetoprima, imunoglobulina, sulfadiazima, azatioprina, etc. Os sinais e sintomas aparecem geralmente 24 horas após a utilização do medicamento. Ao analisar o líquido observa-se leucocitose leve a moderada com predomínio de mononucleados, com elevação na concentração de proteínas e valores de glicose normais segundo (WALLACH, 2009).

2.8 Meningite amebiana

As amebas de vida livre representam um grupo de protozoários de ampla dispersão ambiental, isoladas no solo, ar, água e também da orofaringe de indivíduos saudáveis. Resistem a extremas condições de temperatura e pH, bem como ao cloro e outros sistemas de desinfecções. Sabe-se que varias espécies destes protozoários estão relacionados a infecções no SNC com rápida progressão para a morte. Os principais protozoários causadores desta patologia são: *Naegleria sp* e *Acanthamoeba sp.* de acordo com PACHECO & MARTINS (2008).

O diagnóstico pode ser realizado por meio do líquido recém coletado, onde se observa a presença de amebas móveis, leucocitose com predomínio de polimorfonucleados, aumento na concentração de proteínas com níveis de glicose normais ou diminuídos, podendo-se visualizar a presença de hemácias, segundo PACHECO & MARTINS (2008).

Colorações como a de Wright, Giemsa e hematoxilina-eosina (H&E) também permitem a visualização destes protozoários no líquido ou em biopsias (tecido, pele, córnea e cérebro). A microscopia eletrônica também permite a classificação precisa das amebas. Ensaios de imunofluorescência indireta e da imunoperoxidase são

confiáveis para identificar amebas nos cortes de tecido, de acordo com WALLACH (2009).

2.9 Meningite lúpica

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma síndrome inflamatória auto-imune, multissistêmica, com cursos e prognósticos variáveis. O envolvimento do SNC é achado freqüente em pacientes com LES. Cerca de 25% a 75% dos casos apresentam manifestações neurológicas durante a evolução da doença (Sato et al., 2002).

O diagnóstico definitivo é difícil de estabelecer sendo necessária propedêutica clínica, laboratorial e exames de imagem. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio da pesquisa de células LE “in-vivo” no Líquor e Fator Anti Nuclear (FAN), ANTI-DNA, ANTI-SM séricos e líquóricos (Sato et al., 2002).

Pacientes com LES são submetidos ao uso crônico de corticosteróides e/ou outros agentes imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e outros), sendo então, mais susceptíveis a complicações de origem infecciosas, decorrentes de germes oportunistas ou não. Complicações infecciosas no LES estão associadas a aumento significativo na morbimortalidade, sendo atualmente a primeira causa de óbito, vindo a seguir os envoltimentos renal e cardiovascular (COSTALLAT et al., 2002).

3 Conclusão

- A meningite é doença que exige diagnóstico rápido e preciso, caso contrário pode levar ao óbito em questão de horas.
- A vacinação da população diminuiu, e muito, a incidência desta patologia quando a etiologia for bacteriana.
- O prognóstico das meningites é influenciado pela precocidade do diagnóstico e pela introdução da terapêutica adequada.
- O líquido consiste na melhor amostra para a realização do diagnóstico de meningites e meningoencefalites.
- A citometria, citologia, glicorraquia e proteinorraquia são de suma importância para o direcionamento da terapêutica.
- A coloração de Gram representa excelente metodologia para diagnóstico das meningites causadas por bactérias.
- A tinta da china ou tinta nanquim consiste em excelente método para o diagnóstico de meningite causada pelo *Cryptococcus neoformans*.
- Técnicas biomoleculares têm demonstrado excelente opção de diagnóstico, fora da urgência e são de difícil acesso para algumas populações.

4 Referências Bibliográficas

BRANCO, R.G.; AMORETTI, C.F.; TASKER, R.C. Doença meningocócica e meningite. *J. Pediatr.*, v. 83, n. 2, supl. 0, p. 46-53, 2007.

BRICKS, L.F.; BEREZIN, E. Impacto da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* em doenças invasivas. *J. Pediatr.*, v. 82, n. 3, p. 67-74, 2006.

COSTA, M.L.B.; SOUZA, J. P. D.; OLIVEIRA NETO, A. F.; PINTO, S. J. L. Cryptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. *Rev. Inst. Med. Trop.*, v. 51, n. 5, p. 289-294, 2009.

FAILACE, Luciane et al . Simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae and Streptococcus sp. by polymerase chain reaction for the diagnosis of bacterial meningitis. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 63, n. 4, Dec. 2005 .

HENRY, J.B. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008. 1734 p.

KMETZSCH, C.I.; SCHERMANN, M.T.; SANTANA, J.C.B.; ESTIMA, C.L.; FARACO, F.J.; CONCEIÇÃO, R. Meningites por *Haemophilus influenzae* b após a implantação da vacina específica. *J. Pediatr.*, v. 79, n. 6, p. 530-536, 2003.

LAMARÃO, L. M.; GOMES, M.L.C.; FERREIRA, L.L.A.; FONSECA, C.M. ARAÚJO, L.C.B.; SANTANA, M.B.; TAVARES NETO, J. Pesquisa de enterovírus em casos de síndrome de meningite asséptica de Belém, PA. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 38, n. 5, p. 391-395, 2005.

LIMA, V.S.; FERNANDES JÚNIOR, A.S.; FONSECA, R.P.; LIMA, S.S.L. Carcinomatose meníngea nos tumores sólidos. *Rev. Bras. Canc.*, v. 49, p. 245-251, 2003.

LUCENA, R.; GOMES, I.; CARDOSO, E.; GOES, J.; NUNES, L.; CARDOSO, A.; RODRIGUES, B.; SOUZA, M.; NOVAES, M.A.; MELO, A. Aspectos clínicos e laboratoriais de meningite piogênica em lactentes. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 60, n. 2A, p. 281-284, 2002.

LUCHS, A.; RUSSO, D.H.; CILLI, A.; COSTA, F.F.; MORILLO, C.G.; MACHADO, B.C.; PELLINI, A.C.G.; CARMONA, L.C.C.; TIMENETSKY, M.C.S.T. Echovirus 6 associated to aseptic meningitis outbreak, in São Joaquim da Barra, São Paulo, Brazil. *Braz. J. Microbiol.*, v. 39, n. 1, p. 28-31, 2008.

MANTESE, O.C.; HIRANO, J.; SILVA, V.M.; SANTOS, I.C.; CASTRO, E. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. *J. Pediatr.*, v. 78, n. 6, p. 2002.

MILAGRES, L.G.; MELLES, C.E.A. Imunidade conferida por vacinas anti-meningocócicas. *Rev. Saúde Públ.*, v. 27, n. 3, p. 221-226, 1993.

MORAES, J.C.; GUEDES, J.S. Epidemiologia da meningite por *Streptococcus pneumoniae* em área metropolitana, Brasil, 1960-1977. *Rev. Saúde Pùb.*, v. 24, n. 5, p. 348-360, 1990.

NARDY, S.M.C.; BROLIO, R.; BELLUOMINI, M. Aspectos epidemiológicos da meningite tuberculosa em menores de 15 anos de idade, na Grande São Paulo, Brasil, 1982 -1983. *Rev. Saúde Pùb.*, vol. 23, n. 2, p. 117-127, 1989.

NUNES, C.; CUNHA, S.; GOMES, N.; TAVARES, A.; AMORIM, D.; GOMES, I.; MELO, A. Meningoencefalite tuberculosa: avaliação de 231 casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 31, n. 5, p. 441-447, 1998.

PASCHOAL, R.C.; HIRATA, M.H.; HIRATA, R.C.; MELHEM, M.S.C.; DIAS, A.L.T.; PAULA, C.R. Neurocryptococcosis: diagnosis by PCR method. *Rev. Inst. Med.*, v. 46, n. 4, p. 203-207, 2004.

PACHECO, L.G.; MARTINS, A.V. A importância do estudo das amebas de vida livre. *Ver. Saúde e Ambiente.*; v. 3 , n. 1, p. 57-65, 2008.

PINHEIRO, F.V.; PIMENTEL, V.C.; MORETTO, M.B.; CAMPOS, M.M.A. Importância diagnóstica da determinação da adenosina deaminase em fluido cérebrospinal na meningite tuberculosa. *NewsLab.*, n. 99, p. 142-147, 2010.

SATO, I.S. et al. Consenso brasileiro para tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.*, v. 42, n. 6, 2002.

SILVA, C.E.A.P.E.; CORDEIRO, A.F.; CUPULILO, S.M.N.; FILGUEIRAS, M.Q.; CURZIO, M.F. Paracoccidiodomicose do sistema nervoso central: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 58, n. 3A, p. 741-747, 2000.

STOCCO, C.; LEITE, M.L.; LABIAK, V.B.; VIRGENS FILHO, J.S. Influência de variáveis climáticas sobre a incidência de meningite e sua distribuição espacial no município de Ponta Grossa - PR, 2001-2005. *Saúde Soc.*, v. 19, n. 1, p. 84-93, 2010.

SUCCI, R.C.M. Perfil etiológico das meningites bacterianas na infância: uma realidade transitória. *J. Pediatr.*, v. 78, n. 6, p. 445-446, 2002.

TRÓCOLI, M.G.C. *Epidemiologia das meningites bacterianas e virais agudas ocorridas no Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião*. 1998. 114f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 1998.

VIEIRA, A.C.; GOMES, M.C.; ROLO FILHO, M.; EUDES FILHO, J.; BELLO, E.D.M.; FIGUEIREDO, R.B. *Streptococcus pneumoniae*: estudo das cepas isoladas de líquido. *J. Pediatr.*, v. 83, n. 1, p. 71-78, 2007.

WALLACH, J. *Interpretação de exames laboratoriais*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. 1465 p.