

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em
Laboratório Clínico II**

**INCIDÊNCIA DE CASOS DE MENINGITES NA
POPULAÇÃO DA CIDADE DE SANTA MARIA- RS
NOS ANOS DE 2002, 2003 E 2004**

Monografia de Especialização

Giovani Tronco Schuster

Santa Maria, RS, Brasil

2005

**INCIDÊNCIA DE CASOS DE MENINGITES NA
POPULAÇÃO DA CIDADE DE SANTA MARIA – RS
NOS ANOS DE 2002, 2003 E 2004**

por

Giovani Tronco Schuster

Monografia apresentada ao curso de Especialização
do Programa de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II,
da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS),
como requisito parcial para obtenção de grau de
Especialista em Análises Clínicas

Orientador: Dr. José Edson Paz da Silva

Santa Maria, RS – Brasil

2005

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Monografia de Especialização

**INCIDÊNCIA DE CASOS DE MENINGITES NA
POPULAÇÃO DA CIDADE DE SANTA MARIA-RS
NOS ANOS DE 2002,2003 E 2004**

elaborada por
Giovani Tronco Schuster

como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Análises Clínicas

COMISSÃO EXAMINADORA:

José Edson Paz da Silva, Dr.
(Presidenta/Orientador)

Rosmari Hörner, Dr. (UFSM)

Marli M. de Campos, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 08 de Julho de 2005.

DEDICATÓRIA

Ofereço este trabalho a vocês, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade; que me ensinaram que com o respeito, humildade e dedicação, nossas realizações tornam-se possíveis. O meu muito obrigado a Eunice e Rui, meus pais.

AGRADECIMENTOS

A busca de todas as realizações pessoais, dentre elas o sucesso profissional, não seria possível sem a cooperação de outras pessoas.

Agradeço em especial

- A Deus, ser supremo, que através da fé me permitiu, entre as dificuldades e os obstáculos, realizar este trabalho e me conduzir na vida profissional;
- A minha família, por compreender, a minha ausência em certas ocasiões, e acreditar na busca dos meus objetivos;
- A duas pessoas que no decorrer da criação deste trabalho me deram a força e me fizeram sorrir: Sabrina e Pedro Henrique;
- Ao professor doutor José Edson Paz da Silva, que mais do que um orientador nas dúvidas e incertezas, um amigo;
- Aos profissionais do setor de epidemiologia da 4ª Coordenadoria Regional de Saúde pelo auxílio na obtenção dos dados da pesquisa;
- A todos os colegas de Especialização pela convivência, carinho e amizade que se criou;
- A todos os professores e funcionários do Departamento de Análises Clínicas e toxicológicas da Universidade Federal de Santa Maria (RS);

RESUMO

Monografia de Especialização
Programa de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II
Universidade Federal de Santa Maria

INCIDÊNCIA DE CASOS DE MENINGITES NA POPULAÇÃO DA CIDADE DE SANTA MARIA – RS NOS ANOS DE 2002, 2003 E 2004

AUTOR: GIOVANI TRONCO SCHUSTER
ORIENTADOR: DR. JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA
Data: Santa Maria, 08 de Julho de 2005.

A meningite é um processo inflamatório das meninges, sendo classificada em processo agudo e crônico tendo como agentes etiológicos bactérias, vírus, protozoários, fungos e helmintos. Neste trabalho, menciona-se uma revisão enfocada nos aspectos epidemiológicos, fisiológicos, anatômicos quimioprofiláticos e laboratoriais associada à incidência de casos confirmados de meningites em pacientes acometidos no período compreendido entre os anos de 2002 a 2004 na cidade de Santa Maria – RS, onde neste período foram analisados, no setor epidemiológico da 4ª Coordenadoria Regional de Saúde (4ª CRS) localizada na mesma cidade, as fichas do SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, os 81 casos confirmados de meningites, sendo destes 32% (n=26) em 2002, 38,3% (n=31) em 2003 e 29,7% (n=24) em 2004, tendo um predomínio os homens com 54,3% (n=44), onde a faixa etária das pessoas acometidas foi predominante entre zero e 15 anos de idade 53,1% (n=43). Dos tipos de meningites, a meningite não especificada predominou em 45,7% (n=37) seguida da bacteriana com 30,8% (n=25), viral com 17,3% (n=14), micótica com 4,9% (n=4) e tuberculose em 1,3% (n=1). Em relação aos agentes etiológicos identificados a *Neisseria meningitidis* alcançou um índice de 18,5% e os casos de meningite micótica estão relacionados a pessoas com HIV. Constatamos pelos dados do SINAN que a meningite ainda é um grave problema de saúde pública, sendo indispensável um rápido diagnóstico clínico/laboratorial e início de tratamento tanto curativo como profilático com o intuito de evitar a extensão da doença na população.

Palavras-chave: meningite; agente etiológico; Santa Maria; SINAN.

ABSTRACT

Specialization Monograph
Postgraduate Course in Clinical Laboratory II
Federal University of Santa Maria

THE INCIDENCE OF MENINGITIS CASES IN THE POPULATION OF THE CITY OF SANTA MARIA – RS IN THE YEARS 2002, 2003 AND 2004

AUTHOR: GIOVANI TRONCO SCHUSTER
ADVISER: PROF. DR. JOSE EDSON PAZ DA SILVA
Date: Santa Maria, July 08th, 2005.

Meningitis is an inflammatory process of the brain membranes, being classified as severe and constant having as etiological agents bacteria, viruses, protozoan, fungi and helminth. In this work, a focused review in the epidemiological, physiological, anatomic, chemical prophylactic aspects associated to the incidence of the confirmed meningitis cases in the approached patients is mentioned, in the period between the years from 2002 to 2004 in the city of Santa Maria – RS, where in this period, where 81 confirmed cases of meningitis were analyzed, in the epidemiological sector of the 4th Regional Health Coordination (4 CRS) located in this city, the SINAN files – Notification Gravement Information System, being 32% (n=26) in 2002, 38,3% (n=31) in 2003 and 29,7% (n=24) in 2004, having the men as predominant with 54,3% (n=44), where the age of the approached people was predominantly between zero and 15 years old 53,1% (n=43). Of the meningitis types, the non-specified meningitis was predominant in 45,7% (n=37) followed by the bacterial with 30,8% (n=25), viral with 17,3% (n=14), micotic with 4,9% (n=4) and tuberculosis in 1,3% (n=1). Concerning the etiological agents the *Neisseria meningitidis* reached a level of 18,5% and the cases of micotic meningitis are related to the people with HIV. It was noticed from the SINAN data that meningitis is still a serious problem in public health, being indispensable a quick clinical/laboratorial diagnosis and the beginning and the beginning of a treatment both curative and prophylactic with the intention of avoiding

the disease extension in the population.

Key words: meningitis; etiological agent; Santa Maria; SINAN.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1- Percentual dos tipos de meningites que acometeram a população da cidade de Santa Maria – RS nos anos de 2002, 2003 e 2004..... | 84 |
| TABELA 2- Percentual dos tipos de bactérias, das meningites bacterianas, que acometeram a população da cidade de Santa Maria – RS | 86 |
| TABELA 3- Percentual dos agentes etiológicos que ocasionaram a meningite viral, micótica e tuberculosa na população da cidade de Santa Maria – RS nos anos de 2002, 2003 e 2004..... | 87 |

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1-** Percentual de casos confirmados de meningites nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.....80
- FIGURA 2-** Percentual entre homens e mulheres acometidos pela meningite na cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.....81
- FIGURA 3-** Percentual dos casos confirmados de meningites entre homens e mulheres nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS81
- FIGURA 4-** Percentual de faixa etária de pessoas acometidas pela meningite na cidade de Santa Maria - RS no período de 2002 a 2004.....82
- FIGURA 5-** Percentual de faixa etária de pessoas acometidas pela meningites nos anos de 2002,2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.....82
- FIGURA 6-** Percentual da evolução dos casos confirmados de meningites em pessoas da cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.....83
- FIGURA 7-** Percentual da evolução dos casos confirmados de pessoas acometidas pela meningite nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.....83
- FIGURA 8-** Percentual dos tipos de meningites que acometeram a população da cidade de Santa Maria – Rsno período de 2002 a 2004.....84

FIGURA 9- Percentual dos tipos de bactérias, das meningites bacterianas, que acometeram a população da cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.....85

FIGURA 10- Percentual dos agentes etiológicos causadores de meningites na cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.....88

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| I. | INTRODUÇÃO..... | 12 |
| II. | OBJETIVOS..... | 14 |
| III. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 15 |
| 1. | Histórico..... | 15 |
| 2. | Líquido Cefalorraquidiano e o SNC..... | 16 |
| 3. | Meningites e suas Patogêneses..... | 19 |
| 3.1 | Meningite piogênica..... | 19 |
| 3.1.1 | <i>Haemophilus influenzae</i> | 20 |
| 3.1.2 | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 22 |
| 3.1.3 | <i>Scherichia coli</i> | 23 |
| 3.1.4 | <i>Listeria monocytogenes</i> | 23 |
| 3.1.5 | <i>Neisseria meningitidis</i> | 25 |
| 3.2 | Meningite tuberculosa..... | 27 |
| 3.3 | Meningite viral..... | 29 |
| 3.4 | Meningite parasitária..... | 32 |
| 3.5 | Meningite micótica..... | 34 |
| 3.6 | Neurossífilis..... | 36 |
| 4. | Análise Laboratorial do Líquido Cefalorraquidiano..... | 38 |
| 4.1 | Colheita do líquido..... | 38 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.2 | Exame físico do líquido..... | 39 |
| 4.2.1 | Aspecto..... | 39 |
| 4.3 | Análise bioquímica do líquido..... | 41 |
| 4.3.1 | Proteínas..... | 41 |
| 4.3.2 | Glicose..... | 43 |
| 4.4 | Acido láctico..... | 44 |
| 4.4.1 | Eletrólitos..... | 45 |
| 4.4.2 | Enzimas..... | 45 |
| 4.4.3 | Proteína C reativa..... | 47 |
| 4.4.4 | Fator de necrose tumoral..... | 47 |
| 4.4.5 | Interleucinas..... | 48 |
| 4.4.6 | Interferon-gama..... | 48 |
| 4.5 | Exame citológico do líquido..... | 49 |
| 4.6 | Exame microbiológico do líquido..... | 52 |
| 4.6.1 | Bacterioscopia do líquido..... | 52 |
| 4.6.2 | Cultura do líquido..... | 53 |
| 4.7 | Exame micológico do líquido..... | 55 |
| 4.8 | Técnicas para detecção de antígenos no líquido..... | 56 |
| 4.8.1 | Aglutinação do látex..... | 56 |
| 4.8.2 | Enzimaimunoensaio..... | 58 |
| 4.8.3 | Contraímunoeletroforese..... | 59 |
| 4.8.4 | Reação em cadeia de polimerase..... | 60 |
| 4.8.5 | Prova do lisado do <i>Limulus</i> | 61 |
| 4.8.6 | Marcadores tumorais..... | 61 |
| 4.8.7 | Técnicas na neurosífilis..... | 63 |
| 5. | Diagnóstico da Neurocisticercose..... | 64 |
| 5.1 | Neuroimagem..... | 64 |
| 5.2 | Técnicas imunológicas..... | 65 |
| 6. | Tratamento..... | 67 |
| 6.1 | Tratamento específico..... | 67 |
| 6.1.1 | Meningite piogênica..... | 67 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 6.1.2 Meningite tuberculosa..... | 70 |
| 6.1.3 Meningite micótica..... | 71 |
| 6.1.4 Meningite viral..... | 72 |
| 6.1.5 Meningite parasitária..... | 73 |
| 6.1.6 Neurosífilis..... | 74 |
| 6.2 Tratamento adjuvante..... | 75 |
| 7. Quimioprofilaxia..... | 75 |
| 8. Vacinação..... | 77 |
| IV. MATERIAL E METODOLOGIA..... | 79 |
| V. DISCUSSÃO E RESULTADOS..... | 80 |
| VI. CONCLUSÃO..... | 89 |
| VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 91 |
| ANEXOS..... | 95 |

I - INTRODUÇÃO

A meningite é um processo inflamatório do espaço subaracnóideo e das membranas leptomeninges que envolvem o encéfalo e a medula espinhal, e se classifica em processo agudo (produzidos por bactérias que possuem capsula ou vírus) e processo crônico (quando produzidos por *M. tuberculosis*, outras bactérias fungos e helmintos).

A forma mais significativa de meningite é o tipo bacteriana e dentre as bactérias mais freqüentes encontradas na meningite bacteriana aguda e que correspondem a 75% dos casos são: a *Neisseria meningitidis* (meningite meningocócica), *Streptococcus pneumoniae* (em adultos) e *Haemophilus influenzae* (em crianças e adultos jovens).

O processo de transmissão pode ser feito pelo contato direto, através de gotículas e secreções nasal e da orofaringe dos portadores ou de pessoas infectadas, ou pelos procedimentos invasivos (p. ex., punção lombar) ou a

dispositivos invasivos (p. ex., aparelhos de monitoração da PIC - Pressão intracraniana). Esse processo pode levar a uma septicemia estendendo-se até as camadas pia-aracnóide das meninges e espaço subaracnóide através do LCR (líquido cefalorraquidiano) infectado, que circula no espaço subaracnóide e espalha-se rapidamente para outras áreas do cérebro e para região superior da medula espinhal.

O líquido que ocupa espaços internos e externos no sistema nervoso tem como sua principal função de ser amortecedora do sistema nervoso central. Duas barreiras conferem proteção ao sistema nervoso, a barreira hemato-encefálica e barreira hemato-liquórica. Logo, a composição do líquido é diferente do sangue devido a barreira hemato-liquórica que quando rompida ocorre penetração de substâncias diferentes, entre elas microrganismos. Estes se deslocam rapidamente para as meninges e córtex cerebral provocando reação inflamatória, no qual pode resultar em trombos e fluxo cerebral reduzido. Assim o tecido cerebral fica metabolicamente comprometido em função da produção do exsudato purulento que se dissemina na base do cérebro e medula espinhal.

Dentre os sintomas da meningite, ocorre infecção e aumento da pressão intracraniana. Para Bennett & Plum (1996) os sintomas iniciais consistem em cefaléias, febres, vômitos e rigidez na nuca, seguidos de mialgias (da doença meningocócica), lombalgia e fraqueza generalizada. No âmbito geral, a meningite evolui rapidamente, com desenvolvimento de confusão, obnubilação e perda de consciência. Na meningite neonatal a incidência é maior no primeiro mês de vida do que em qualquer outro mês. Entre os sinais clínicos característicos da meningite neonatal está: a seps, mas não necessariamente comprometimento do SNC, febre, icterícia, diarreia, letargia, alimentação deficiente ou vômitos, sofrimento respiratório (incluindo apnéia), convulsões, irritabilidade, fontanela abaulada e rigidez na nuca. Onze por cento dos pacientes adultos acometidos pelo *S. pneumoniae* tiveram mais de um episódio, enquanto 0,5% dos pacientes com meningite causadas por outros microrganismos apresentaram ataques recorrentes (ROOS et al., 1992).

Entre as principais conseqüências de pacientes acometidos pela meningite

bacteriana estão as seqüelas neurológicas tardias (paralisia cerebral, retardo mental, epilepsia, surdez, problemas oculares, na fala e na aprendizagem, edema cerebral e PIC aumentada. A hidrocefalia é a mais comum entre crianças com menos de 6 meses de vida, surgindo após cerca de 3 meses de cura da meningite, podendo detectá-la precocemente medindo-se o perímetro cefálico da criança durante a fase aguda da doença.

O exame do líquido é o teste de laboratório mais importante para o diagnóstico da meningite. Ele permite determinar a intensidade do processo inflamatório, agente etiológico, anticorpos específicos, e informam indiretamente a etiologia da infecção, bem como alterações físicas, citológicas e químicas.

II – OBJETIVOS

Certas patologias e síndromes não distinguem e escolhem pessoas quanto ao sexo, idade, raça e classe social. Por isso o homem, pesquisador e descobridor, posta-se à frente de tais problemas com o intuito de combater as doenças que possam acometer a saúde da população.

Sendo a meningite uma de muitas patologias infecciosas que acomete a população e que contribui para uma elevada mortalidade, o referente estudo tem por objetivo:

1. Comparar a incidência de casos de meningites no período dos anos de 2002, 2003 e 2004 ocorridas na cidade de Santa Maria – RS.
2. Conhecer quais os tipos de meningites que ocorreram com maior frequência no município de Santa Maria.
3. Identificar os agentes etiológicos encontrados nos casos confirmados de

meningites, no município de Santa Maria, com base em dados fornecidos pela 4ª CRS (4ª Coordenadoria Regional de Saúde).

4. Verificar a ocorrência de casos de meningite em relação ao sexo e faixa etária.
5. Através de revisão atualizada, contribuir no estudo dos aspectos: epidemiológico, fisiológico, anatômico; bem como na descrição da quimioprofilaxia e testes laboratoriais.

III- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 Histórico

A punção ventricular para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi realizada em princípio na antigüidade, por Hipocrates (460 a.C) em um paciente com hidrocefalia, como um dos métodos investigativos para detecção de infecções.

Vesalius (1514), Varolio (1543), Valsava (1666), Pacchioni (1729) e Haller (1762), já na idade moderna, admitiam a existência de um líquido semelhante aquele encontrado nas articulações, mas ainda mantinham uma concepção nebulosa sobre o assunto. Ainda na idade moderna, no ano de 1764, Contugno comprovou a existência de um líquido claro que ocupava os espaços subaracnóides e os ventrículos, formados pelo próprio organismo como um dos elementos fisiológicos.

Na idade contemporânea foi relatado a descrição completa do líquido por

Magendie (1822), que falava da função mecânica protetora do sistema nervoso central, idéia ainda considerada verdadeira em nossos tempos. Faivre (1853), Key e Retzius (1875) proporcionaram os primeiros argumentos para a teoria secretória de origem do LCR e apresentaram importante estudo sobre os espaços subaracnóide. Corning (1885) realizou pela primeira vez e por acaso a punção lombar, quando tinha por finalidade a obtenção de analgesia. Porém Quincke (1891) foi o primeiro a fazer a punção lombar com a finalidade de diagnóstico e terapêutica. Fürbringer (1895) e Netter (1898) demonstraram alterações do LCR em pacientes com meningite, tumor e hemorragia. Widal, Sicard e Revaut (1901) fizeram os primeiros estudos sobre citologia. Em 1903, Froin apresentou a compressão medular associada a elevadas taxas de proteínas e coagulação maciça logo após a retirada do LCR. Rindfleisch (1904) foi o pioneiro no estudo de células tumorais do LCR. Plaut e Wassermann (1909) aplicaram a fixação de complemento para o diagnóstico da sífilis no LCR, sendo complementado mais tarde por Nonne em 1921.

No Brasil, Miguel Couto realizou pela primeira vez, no ano de 1897 a punção lombar em um paciente interno do Hospital Misericórdia do Rio de Janeiro. E em 1937 apareceu a primeira monografia sobre LCR publicada no Brasil de autoria de Oswaldo Lange (REIS et al., 1980).

2 Líquido Cefalorraquidiano e o SNC

O sistema nervoso central possui porções que dividem-se em espaços internos e externos, no qual o líquido cefalorraquidiano transita livremente.

Um canal central da medula e quatro ventrículos cerebrais constituem os espaços internos, enquanto que os espaços externos localizam-se entre as membranas leptomeníngeas - aracnóide e pia-máter e dividem-se em espaços subaracnóides cranianos e raquidianos (FOCACIA, 2002). Para Brunner & Suddarth (2002), as meninges revestem o cérebro e medula espinhal, e suas camadas são a dura-máter, aracnóide e pia máter.

A dura-máter, camada mais externa, reveste o cérebro e é tensa, espessa, fibrosa e inelástica. A aracnóide, membrana média e extremamente fina e delicada situa-se entre a dura-mater e pia-mater, tendo grande semelhança a uma teia de aranha (daí o nome de aracnóide). Essa camada contém o plexo coróide, responsável pela produção do LCR.

A pia-máter, membrana mais interna, é uma camada fina que adere estritamente ao cérebro e que se estende para dentro de todas as dobras da superfície cerebral.

O cérebro e a medula espinhal são envolvidos por uma cavidade formando um volume de cerca de 1600 a 1700 mL, sendo que 150 mL deste volume são ocupados pelo líquido e o restante pelo cérebro e medula. O LCR pode ser encontrado nas cisternas em torno do cérebro, nos ventrículos do cérebro e no espaço subaracnóideo em torno do cérebro e da medula espinhal, na qual todas estas câmaras se interligam formando uma conexão mantendo o nível e pressão constante do líquido (GUYTON ; HALL, 1996).

O líquido cefalorraquidiano possui uma função principal que é o de acolchoamento do cérebro no espaço interno do crânio fazendo com que toda a massa cerebral flutue no líquido, devido a gravidade específica que é praticamente a mesma, diferindo apenas 4%, na relação cérebro-crânio.

Diariamente são produzidos aproximadamente 500 ml de líquido, onde dois terços deste ou mais são originados a partir dos plexos coróides, nos dois ventrículos laterais. Uma pequena quantidade deste líquido vem do próprio cérebro, pelos espaços perivasculares em torno dos vasos sanguíneos que entram no cérebro e são secretadas por toda a superfície dos ventrículos e das membranas aracnóides.

Quando os ventrículos laterais e terceiro ventrículo recebem o líquido, este passa pelo aqueduto de Sylvius que é um sistema muito frágil pois qualquer obstrução por processo inflamatório ou tumoral causa um aumento da pressão intracraniana e dilatação ventricular (hidrocefalia), por acúmulo de líquido; após

passar por esse sistema o líquido chega ao quarto ventrículo, onde uma quantidade de líquido adicional é incorporada. Logo o líquido sai através de três forames e entra na cisterna magna, localizada atrás do bulbo e debaixo do cerebelo, e desta vai para o espaço subaracnóide que circunda os hemisférios cerebrais. Daí, o líquido entra nas vilosidades aracnóides que se projetam para os seios venosos do cérebro e assim deságua no sangue venoso.

O plexo coróide é um emaranhado de vasos sanguíneos cobertos por uma camada delgada de células epiteliais e o líquido secretado por ele depende do transporte ativo de íons sódio através destas células epiteliais. Estes íons atraem íons cloreto devido as suas diferenças de cargas, e com isso aumentam a quantidade de substâncias osmoticamente ativas no líquido favorecendo a osmose de água através das membranas. Também ocorre o deslocamento de outras substâncias como pequena quantidade de glicose para o líquido e íons potássio e bicarbonato para fora do líquido e para dentro dos capilares. Devido a esse processo a pressão osmótica e concentração de íons sódio é muito próxima a do plasma; a glicose cerca de 30 % menor; potássio 40 % e íons cloreto cerca de 15 % maior que no plasma (GUYTON & HALL, 1996).

O Líquor é absorvido através das vilosidades aracnóides que são projeções digitiformes da membrana aracnóide através das paredes dos seios venosos. A conglomeração destas vilosidades são chamadas de granulações aracnóides dentro dos seios e permite a passagem através de orifícios, do líquido, de proteínas e até mesmo de partículas maiores como leucócitos e eritrócitos, para dentro do sangue venoso.

Os vasos que nutrem o cérebro são acompanhados pela pia-máter, membrana que recobre o cérebro, e com isso forma um espaço chamado de espaço perivascular com uma função de sistema linfático especializado para o cérebro. Por não haver vasos linfáticos verdadeiros no tecido cerebral, o espaço perivascular transporta líquido, proteínas e partículas estranhas do cérebro para o espaço subaracnóideo tendo como exemplo leucócitos mortos e detritos infecciosos quando ocorre uma infecção no cérebro.

As vilosidades aracnóides são responsáveis pela regulação da pressão de líquido cefalorraquidiano, que se mantém constante em 130 mm de H₂O (10 mmHg) quando uma pessoa está deitada na posição horizontal, e também funcionam como “válvulas” que permite que o líquido e suas substâncias fluam do sangue dos seios venosos, mas não deixando que o sangue faça o refluxo, impedindo assim a sua volta. Quando a pressão do líquido cefalorraquidiano é cerca de 1,5 mmHg maior que a pressão do sangue nos seios venosos, este começa a fluir para dentro do sangue. Logo, quando vai ocorrendo um aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano as válvulas abrem na mesma proporção e raramente sobe mais que alguns milímetros de mercúrio, acima da pressão nos seios venosos, em condições de normalidade.

Em estados patológicos, às vezes pode haver um bloqueio das vilosidades devido a formação de fibrose, acúmulo de partículas de matéria e até mesmo proteínas de doenças cerebrais que vazaram para dentro do líquido cefalorraquidiano, fazendo com que ocorra um aumento deste. Esse aumento também pode ser justificado quando ocorre hemorragias ou infecção da abóboda craniana, no qual o grande número de células através do líquido cefalorraquidiano, bloqueiam os pequenos canais de absorção das vilosidades aracnóides podendo elevar a pressão líquórica até 400 a 600 mm de H₂O.

Muitas substâncias como macromoléculas não passam do sangue para o líquido ou para os líquidos intersticiais do cérebro. Por isso existe a barreira hemato líquórica, entre o sangue e o líquido, e a barreira hematoencefálica, entre o sangue e o líquido cerebral. Estas barreiras são importantes por serem altamente permeáveis à água, ao oxigênio, ao dióxido de carbono e à maioria das substâncias lipossolúveis, como álcool e anestésicos em geral; eletrólitos como o sódio, cloreto e potássio possuem uma ligeira permeabilidade enquanto que proteínas plasmáticas e a maior parte das macromoléculas orgânicas não-lipossolúveis são quase totalmente impermeáveis (GUYTON ; HALL, 1996).

Existem drogas que não tem efeito no cérebro quanto injetadas na corrente

sangüínea mas que poderão ter efeitos quando injetadas no líquido. Esse processo existe devido a difusão entre o líquido e o líquido intersticial cerebral, decorrente da alta permeabilidade existente da pia-máter e do apêndima (epitélio que reveste a superfície dos ventrículos).

3 Meningites e as suas Patogênes

3.1 Meningite Piogênica

Meningite piogênica-bacteriana-aguda são aquelas em que há formação de pus, exsudato supurativo localizado abaixo da dura máter (FERREIRA, 1996).

Quando ocorre rompimento da barreira hematoencefálica, que confere proteção ao sistema nervoso, substâncias, elementos sangüíneos e bactérias que circulam na corrente sanguínea atravessam esta barreira chegando no líquido no qual este promove o deslocamento de microrganismos para as meninges e córtex cerebral, provocando reação inflamatória e um quadro de meningite.

Ocorre estimulação de células endoteliais e células nervosas semelhantes a macrófagos, a medida que os microrganismos atravessam a barreira hematoencefálica, proporcionando assim a produção de mediadores como fator de necrose tumoral α (α TNF), interleucina-1, entre outros. Receptores são ativados por citocinas no qual células vasculares endoteliais do cérebro se aderem a estes atraindo leucócitos até o local do estímulo. Logo a barreira hematoencefálica é rompida havendo passagem de leucócitos polimorfonucleares e proteínas séricas do sangue para o líquido. Estas citocinas também ativam a fosfolipase A2 que produzem fator ativador de plaquetas e liberação de ácido araquidônico por fosfolípidios contidos nas membranas dos polimorfonucleares e de células endoteliais.

Aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, dano ao endotélio vascular e ativação do sistema de coagulação intravascular são determinados por estas mudanças inflamatórias e assim vasculite dos vasos cerebrais, trombose,

necrose tissular e aumento da pressão intracraniana promovem a diminuição da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo cerebral, e podendo também gerar um quadro de isquemia (FARHAT et al., 1993).

Os agentes etiológicos mais comumente encontrados variam com a idade do paciente (DURAND et al., 1993). A distribuição de frequência dos diversos causadores da meningite durante o curso da vida mostra que esta doença é fundamentalmente um problema de pediatria, pois um número preponderante de casos ocorre até os dez anos (REIS et al., 1980). Em neonatos, os organismos incluem *Escherichia coli* e estreptococos do grupo B; em lactentes e crianças, *Haemophilus influenzae*; em adolescentes e adultos jovens, *Neisseria meningitidis* e no idoso *Streptococcus pneumoniae* e *Listeria monocytogenes* (ROBINS, 1996).

3.1.1 *Haemophilus influenzae*:

É um cocobacilo Gram-negativo pleomórfico que representa uma causa importante de infecção respiratória baixa com risco de vida e meningite nas crianças pequenas. É um colonizador ubíquo da faringe, onde existe sob duas formas: capsulada (5%) e não capsulada (95%) (CHUN et al., 1996).

Na meningite por este organismo, uma endotoxina lipopolissacarídica induz a quimiotaxia dos leucócitos e leucocitose, e um peptidoglicano de parede celular lesa o endotélio vascular e rompe a barreira hematoencefálica (LOGIGIAN et al., 1990).

Do período neonatal até os 6 anos de idade ocorre com maior frequência a meningite, sendo que entre 6 meses a um ano de idade a incidência é maior devido a diminuição da imunoglobulina G da mãe da criança associada com a capacidade da criança em gerar anticorpos suficientes contra o antígeno polissacarídeo capsular até aproximadamente os 2 anos de idade.

Ao entrar no organismo pelo trato respiratório superior, provoca colonização assintomática ou infecção como otite média, sinusite ou pneumonia. O organismo

produz uma protease específica que degrada a imunoglobulina A secretória, facilitando sua adesão à mucosa respiratória. Tendo estabelecido no trato respiratório superior, ele se desloca para a corrente sanguínea e espalha-se até as meninges (WARREN, 1998).

Muitas bactérias Gram-negativas podem escapar da fagocitose, devido as cápsulas antifagocíticas, lipopolissacarídeos em sua superfície, proteínas externas de membranas que impedem a bacteriolise, impedindo assim a ação de δ -globulinas e complemento ou ainda por se combinarem com anticorpos IgA bloqueadores.

A invasão inicial das bactérias juntamente com a entrada de anticorpos, complemento e células fagocíticas ocorre pela carência de fatores da imunidade humoral e células fagocíticas de defesa no LCR.

Existem também fatores que reduzem a resistência como por exemplo defeitos nas defesas do hospedeiro. A falta de imunidade humoral, a presença de defeitos no complemento, a perda de integridade do espaço sub-aracnóide e outros não bem esclarecidos, como stress e infecções virais são fatores que não impedem nem aquelas bactérias desprovidas de fatores de virulência, que podem acarretar na produção da meningite (KEPA, 1997).

Existem vacinas para prevenir as meningites, mas não para todos os tipos. Atualmente encontra-se disponível : 1) a vacina contra o haemófilo b, que é uma das bacterias que pode causar meningite, além de outras doenças graves em crianças menores de 5 anos de idade. Esta vacina diminuiu o numero de casos e de mortes em crianças; 2) a vacina disponível para o meningococo tem uso indicado apenas para controle de surtos, pois até o momento, não protegem bem as crianças menores de 2 anos de idade, justamente as que são mais atingidas pela doença; 3) a vacina tradicional para o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) outro agente importante, também não protege crianças menores de 2 anos de idade. No Brasil esta vacina só esta disponível nos centros imunobiológicos especiais ou em campanhas para pessoas com 60 anos ou mais.

3.1.2 *Streptococcus pneumoniae*

O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) é um coco encapsulado que na coloração de Gram apresenta-se Gram-positivo e sua morfologia é aos pares (diplococos) e em curtas cadeias, habitando o trato respiratório (HARRISON et al.,1995).

A meningite pneumocócica pode surgir como doença primária sem sinais prévios de infecção em outro local; como complicação de pneumonia pneumocócica, por extensão de otite, mastoidite ou sinusite, ou após uma fratura de crânio que produza uma comunicação entre o espaço subaracnóide e a cavidade nasal ou os seios paranasais das meninges sendo que os pacientes com endocardite pneumocócica freqüentemente desenvolvem infecção de meninge.

Pacientes com mieloma múltiplo e doença falciforme parecem suscetíveis à infecção pneumocócica das meninges sendo que os pacientes com endocardite pneumocócica frequentemente desenvolvem infecção de meninge. Acometem pacientes na infância (a partir dos 2 meses de idade) e, crianças maiores - acima de 6 anos, adultos e idosos (BAILEY, 1992). Em pacientes idosos o pneumococo tem participação significativa, em decorrência das freqüentes pneumonias por esse agente, sendo causa freqüente de meningite em indivíduos alcoólatras na anemia falciforme e em portadores de deficiência de imunoglobulinas. O índice de letalidade é de cerca de 20% (VERONESI, 1997).

As manifestações são calafrios, febres, cefaléias, rigidez na nuca, sinais de Kernig e de Brudzinski, delírios e paralisias de nervos cranianos sendo as evidências de otite, sinusite ou pneumonia comprovados através dos exames físicos e radiográfico (HARRISON et al., 1995).

3.1.3 *Escherichia coli*

É um bacilo Gram-negativo pertencente à família Enterobacteriaceae comensal do trato gastrointestinal que pode estar associado a patologia em numerosas situações. Indivíduos normais quando expostos a determinadas cepas patogênicas, desenvolvem gastroenterite ou outras infecções entéricas. Indivíduos debilitados podem ter artrite séptica, abscesso perinéfrico, endoftalmite, tireoidite supurativa, abscesso cerebral, endocardite, osteomielite, sinusite, pneumonia e meningite (HARRISON et al., 1995).

Na meningite a *E.coli* K1-encapsulada está associada a neonatos, mais notadamente em prematuros, no qual estes a adquirem através do parto - por estar no canal do parto - sendo de origem materna. A *E.coli* também pode apresentar-se como um organismo oportunista, causando infecção em pacientes imunocomprometidos, em portadores de HIV.

3.1.4 *Listeria monocytogenes*

É um bacilo Gram positivo regular e os representantes do gênero *Listeria* conta com as seguintes espécies: *monocytogenes*, *ivanovii*, *innocua*, *seeligeri*, *welshimeri*, *grayi* e *murrayi* (PICCHI et al., 2003).

Todas as espécies do gênero *Listeria* são encontradas na natureza e podem eventualmente, ser contaminantes de alimentos. Entretanto a única espécie, patogênica para o homem é a *L. monocytogenes*.

A *Listeria monocytogenes* é uma bactéria intracelular facultativa e pode ser considerada como um dos mais importantes microorganismos causadores de doenças de origem alimentar desta década.

A via mais significativa de transmissão de *Listeria monocytogenes* para o homem tem sido os alimentos, seja de origem animal ou vegetal, destacando-se entre eles as carnes, e produtos cárneos, os pescados, o leite e derivados e

saladas, particularmente quando ingeridos crus.

Uma ampla variedade de problemas clínicos ocasionados pela *Listeria monocytogenes* tem sido relatados, mas a maior parte das infecções humanas é: septicemia, meningite neonatal, septicemia e meningite em imunodeprimidos e septicemia e doença gripal inespecífica em mulheres sadias durante a gestação, que pode infectar o feto (PICCHI et al.,2003).

A gravidade da doença depende das condições imunológicas do organismo hospedeiro. Desta forma, a listeriose ganha em importância entre os indivíduos situados dentro das chamadas situações de risco, como os imunodeprimidos por transplantados, parturiente, alcoólatras, idosos e toxicômanos. Outros fatores são igualmente mencionados por favorecerem o aparecimento da listeriose, entre eles as neoplasias, diabete mellitus, portador de comprometimentos cardíacos, renais ou pulmonares e hemodializados.

Segundo Wingarden et al. (1993), *Listeria monocytogenes* aumentou de 8 a 10 vezes como causa de meningite bacteriana nos hospitais gerais urbanos, refletindo a crescente população imunossuprimida sob risco particular.

3.1.5 *Neisseria meningitidis*

A *Neisseria meningitidis* é um coco gram-negativo que aparece nos esfregaços de líquidos infectados como diplococos, localizados no interior de leucócitos polimorfonucleares (PMN) ou extracelularmente. Causam infecções meningocócicas sendo mais conhecidos a meningite meningocócica - meningite cérebro espinhal epidêmica e a meningococemia fulminante – que é a septicemia com ou sem meningite sendo uma doença potencialmente fatal, ocorrendo também infecções nos tratos respiratórios alto e baixo, articulações, pericárdio, olhos e trato genitourinário (WINGAARDEN et al.,1993).

N. meningitidis são classificados pelo sorogrupo e definidas pelo sorotipo,

existindo 13 sorogrupos incluindo os grupos A,B,C,D,X,Y,Z, 29E e W135. Eles diferem nas estruturas de seus polissacarídeos capsulares e podem ser identificados por reações de aglutinação com anti-soros específicos. Porém os sorogrupos que mais freqüentemente causam doença são o A, o B, o C, o Y e o W135.

O ser humano é um hospedeiro natural da *N. meningitidis*, sendo que adolescentes e adultos são portadores assintomáticos da bactéria na orofaringe (garganta) e podem transmitir a bactéria mesmo sem adoecer. A bactéria é transmitida de uma pessoa para outra pela secreção respiratória (gotículas de saliva, espirro, tosse) HARRISON et al., (1995).

“A infecção pode ser apresentar como um estado de portador assintomático (a forma mais comum), doença endêmica (casos esporádicos ocorrendo a uma taxa relativamente estável), doença hiperendêmica (ondas cíclicas de incidência aumentada), ou doença epidêmica (grandes surtos envolvendo grandes porções da população ou surtos focais envolvendo particularmente grupos de baixo nível sócio-econômico)” WYNGAARDEN et al., 1993 p.1698.

Geralmente, após a transmissão, a bactéria permanece na orofaringe do indivíduo receptor por curto período e acaba sendo eliminada pelos próprios mecanismos de defesa do organismo, porque anticorpos e componentes do complemento específicos lisam os organismos que entram na corrente sangüínea, proporcionando uma barreira eficaz a disseminação (HARRISON et al., 1995). Desta forma, a condição de portador assintomático tende a ser transitória embora possa se estender por período prolongados de meses até mais de um ano.

O agente possui três fatores de virulência: uma cápsula polissacarídea que torna o organismo resistente à fagocitose pelos leucócitos polimorfonucleares; uma endotoxina (LPS), que causa febre, choque e outras alterações fisiopatológicas; e a imunoglobulina A protease, que por clivagem da imonoglobulina A secretória, auxilia a adesão da bactéria às membranas do trato respiratório superior (WARREN, 1998).

A doença meningocócica tem distribuição global, podendo ocorrer surtos ocasionais e epidêmicos em qualquer país do mundo. A África é a região com o maior número de casos no mundo, principalmente na região semi-árida sub-Saariana, que se estende do Senegal até a Etiópia, afetando cerca de 15 países.

Nesta região, a doença meningocócica representa ameaça há, pelo menos, 100 anos com epidemias recorrentes a cada 8 a 12 anos, freqüentemente resultando em uma taxa de ataque 500 a 1000 vezes maior do que a de uma população em país desenvolvido.

Alterações climáticas influenciam na transmissão da doença meningocócica e as epidemias são mais freqüentes durante o inverno nas regiões temperadas e nas estações secas em regiões tropicais.

Os sorogrupos A e C tem a maior taxa de ataque, podendo chegar até 500 casos em cada 100.000 habitantes. O sorogrupo B ocorre de forma endêmica em todos os continentes, inclusive nos países subdesenvolvidos, porém a taxa durante uma epidemia, não ultrapassa 100 casos por 100.000 habitantes.

No Brasil, a doença é endêmica com casos esporádicos durante todo ano, principalmente no inverno, com surtos e epidemias ocasionais. A doença meningocócica é de notificação compulsória pertencendo em um dos programas do ministério da saúde. As maiores epidemias registradas no país ocorreram na década de 70 entre 1971 e 1975 e foram determinadas pelos grupos A e C (VERONESI, 1997). Ao longo da década de 80, tendo uma epidemia em 1988, o sorogrupo B passou a ser mais freqüente (CASTINEIRAS et al., 2004). Em 1994, a incidência da doença meningocócica na região da grande São Paulo ficou ao redor de 6 casos por 100.000 habitantes, a taxa de letalidade foi de 19,4 % e o sorogrupo B, o predominante nas meningites meningocócicas (FERREIRA, 1996).

A doença meningocócica pode ocorrer em pessoas de qualquer faixa etária, sendo mais comum em crianças até 5 anos e raras nos idosos. A incidência da doença é maior em países em desenvolvimento, especialmente em áreas com grandes aglomerados populacionais.

A doença meningocócica tem início abrupto e evolução rápida, podendo levar ao óbito em menos de 24 a 48 hs. As manifestações iniciais da meningite são febre alta, prostração, dor de cabeça, vômitos, tosse, inflamação orofaríngea seguidos de

picos febris, calafrios, artralguas e mialguas. Pode ocorrer também taquicardia, taquipnéia, leve hipotensão e dor na região do pescoço (rigidez na nuca). Em casos graves aparecem manchas purpúricas ou grandes equimoses que quando generalizadas causam a morte - meningite fulminante - também chamada de síndrome de waterhouse-Friderichsen (HARRISON et al., 1995).

3.2 Meningite Tuberculosa

A tuberculose, causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma doença infecciosa crônica que forma granulomas que pode levar a necrose, caseificação e evoluir para a cicatrização através de fibrose, encapsulação, calcificação e formação de cicatrizes fibróticas, localizadas nos pulmões (WINGAARDEN et al., 1993).

O *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo que parasita obrigatoriamente o interior das células, sendo conhecido popularmente por BAAR (bacilos álcool-ácido-resistente) devido as suas características estruturais (WINGAARDEN et al., 1993).

O *M. tuberculosis* é transmitido geralmente por inalação ou por gotículas infecciosas tossidas e espirradas no ar por um paciente com lesões abertas (focos em comunicação com as vias aéreas), sendo que a maioria das infecções é contraída por exposição constante e não por contato casual (ROBBINS, 1996).

A transmissão, não tão comum, também pode estar associada ao consumo do leite de vaca contaminado, que não sofrem o processo de pasteurização ou equivalente, tendo este tipo de infecção promovido por outra espécie de micobactéria o *Mycobacterium bovis* também pertencente ao “Complexo *Mycobacterium tuberculosis*” (HARRISON et al., 1995).

Existem também aquelas microbactérias que contaminam o ambiente (solo, água, alimentos e animais) como é o caso da *Mycobacterium avium* que raramente causam doenças disseminadas em humanos, estando associadas a pessoas com

deficiência imunológica, neoplásicas e sendo cada vez mais comum em pessoas com AIDS, onde já foram isoladas em 97% de pacientes aidéticos (HARRISON et al., 1995). Em São Paulo, a análise bacteriológica do LCR de 2083 pacientes com AIDS e complicações neurológicas, mostrou que *M. tuberculosis* está entre os agentes etiológicos mais freqüentes (4,3%), seguidos do *M. avium* (0,7%), FERREIRA ; ÁVILA (1996).

A tuberculose pode ser encontrada em qualquer idade sendo afetadas sobretudo crianças dos três meses até os três anos de idade sendo mais raras após os dez anos. Sessenta por cento das crianças que morrem de tuberculose apresentam meningoencefalite, e infecções agudas como sarampo e a coqueluche podem desempenhar o fator desencadeante em crianças (VERONESI, 1997).

O organismo responde a infecção acionando os leucócitos polimorfonucleares (PMN) que conseguem fagocitar, mas não destruir as microbactérias (WINGAARDEN et al., 1993).

Porém, neutralizam a agressão fagocítica após serem interiorizadas, seja por inibir a fusão de vacúolos fagocíticos com lisossomas, seja auto-proteção contra radicais livres e enzimas geradas ao seu redor (ROBBINS, 1996). Os bacilos fagocitados por macrófagos são transportados aos linfonodos e que quando não conseguem conter a disseminação, caem na corrente circulatória promovendo infecção generalizada podendo provocar a tuberculose miliar ou meníngea que atinge especialmente lactantes e crianças pequenas (HARRISON et al., 1995).

Segundo Robbins (1996), a disseminação miliar pode ficar limitada aos pulmões, quando é invadida uma artéria, ou pode ser maciça quando a contaminação atingir uma veia pulmonar, ocorrendo assim disseminação sistêmica podendo surgir em qualquer outro órgão do corpo.

No sistema nervoso central a invasão das meninges ocorre pela extensão dos focos subjacentes no córtex cerebral, no cerebelo, no plexo coróide, na coluna vertebral ou no ouvido médio. Muitas vezes podem ocorrer arterite tuberculosa que é

um tipo de infarto cerebral seguido de síndrome de secreção inadequada do Hormônio antidiurético (SIHAD).

A hidrocefalia, uma das conseqüências da meningite tuberculosa ocorre pela reação inflamatória que fica concentrada em torno da base do cérebro, onde o exsudato espesso produzido obstrui os forames basais. Entre os sinais e sintomas clínicos relatados estão a cefaléia, a letargia, a febre, a confusão e a rigidez de nuca onde mais tardiamente aparecem sinais neurológicos focais como paralisia ocular e de outros nervos cranianos progredindo para o coma onde a duração destes sinais podem ser de dias ou semanas (WINGAARDEN et al., 1993).

3.3 Meningite Viral

A Meningite viral, também chamada de meningite asséptica, é bem mais freqüente que a meningite bacteriana e constitui o processo inflamatório das meninges acompanhado de pleocitose predominantemente linfocitária (ROBBINS, 1996).

Um grupo de vírus chamados *enterovirus* constitui a causa mais comum da meningite viral. A distribuição é universal e infecções assintomáticas são freqüentes em indivíduos infectados que podem desenvolver a doença variando de 2 a 100%, dependendo da cepa ou sorotipo, do estado imunológico e idade do paciente (HARRISON et al., 1995). A incidência é maior nos meses quentes e começo do outono, porém em países tropicais, podem ocorrer durante todo ano e as crianças tem maior risco, principalmente pré-escolares e escolares.

Os *enterovirus* encontram-se na garganta e fezes de pessoas infectadas, e têm maior possibilidade de ser disseminados quando as pessoas não lavam as mãos após ir ao banheiro, trocar fraldas ou lençóis sujos e depois levam a mão a boca, preparam alimentos para outras pessoas ou tocam outras pessoas com os dedos contaminados. Este vírus podem ser transmitidos via oral-oral, fecal-oral, e por contatos íntimos, comuns entre membros de uma mesma família.

As infecções assintomáticas são muito freqüentes, porém podem ocorrer ainda outras manifestações clínicas tais como febre e mal estar, estado gripal, faringite com dor ou ardor na garganta, ou mialgia intensiva, exantemas, feridas na orofaringe, mãos e pés, conjuntivite, dependendo do tipo de enterovírus. Normalmente 70% dos casos o patógeno identificado é um enterovírus sendo que destes o eclovírus, coxsackievírus e poliomielite não-paralítica são responsáveis por até 80% destes casos (ROBBINS, 1996).

Após a pessoa entrar em contato com líquidos ou excretas corporais das pessoas infectadas, começa a ocorrer uma viremia e multiplicação dos vírus nas vísceras; após isso ocorre uma viremia secundária que pode levar à invasão e à replicação no sistema nervoso ou nas meninges pela via hematogênica. Após ocorrer a infecção dos neurônios, das células gliais e do endotélio vascular, pode haver um agravamento levando a uma disfunção celular, e por vezes, à morte celular. Logo seguem-se respostas inflamatórias com linfócitos e macrófagos revestindo os vasos sanguíneos e depois migrando para o parênquima (WINGAARDEN et al., 1993).

Alguns vírus no sistema nervoso discriminam entre células gliais, neurônio e células endoteliais por serem seletivos, sendo esta seletividade determinados por moléculas de superfície celular, como glicoproteínas que servem como receptores para vírus, proporcionando sua adesão e entrada nas células. Após adesão do vírus na célula, cursos variados podem ocorrer como: infecção abortiva, com pouca ou nenhuma replicação celular; infecção produtiva lítica aguda, com replicação completa do vírus e morte celular; infecção produtiva crônica que libera aos poucos a piogênie sem morte celular; infecção latente, em que o genoma viral reside e atua na célula de forma quiescente, mas retém a capacidade de se reativar posteriormente, infecção com transformação em que a proliferação celular é aumentada e com características anormais; e a infecção incompleta que resulta em infecção não produtiva ou produção de partículas incompletas mas causando alterações celulares e expressão de antígenos virais (BENNETT ; PLUM, 1997).

Na meningite viral as manifestações clínicas são seguidas pelo desenvolvimento de cefaléia, fotofobia, rigidez na nuca e outros sinais de irritação meníngea, geralmente de menor intensidade do que na meningite bacteriana (WINGAARDEN et al., 1993).

Os vírus mais comumente responsáveis pelas meningites virais são os enterovírus (80%), caxumba (cuja incidência vem progressivamente caindo, desde o advento da vacinação específica), vírus da coriomeningite linfocitária (transmitida pelo contato de seres humanos com roedores), herpesvírus (principalmente pelo HSV-2, Varicela-Zoster, CMV e EB), arbovírus, adenovírus e HIV na fase de soroc conversão (MACHADO, 1996).

As infecções pelo vírus Herpes Simples-2 é usualmente contraídas por contato sexual, não havendo variação sazonal para sua ocorrência. A taxa de aquisição para a infecção parece estar relacionada a fatores socio-econômicos assim como o numero de contatos sexuais (ROBBINS, 1996).

A presença de lesões genitais e orais pode sugerir HSV-2 ou HSV-1. Esse aspecto é importante, pela possibilidade de tratamento específico (aciclovir). Meningites de repetição podem ser relacionadas a infecções pelo HSV-1 e HSV-2 (MACHADO, 1996).

A encefalite herpética caracteriza-se pelo comprometimento dos lobos temporais e das porções fronto-orbitárias do lobo frontal. Estas lesões são demonstradas com facilidade pela TC e especialmente RM (MACHADO, 1996).

3.4 Meningite Parasitária

Entre as meningites causadas por parasitas, e frequentemente acompanhada de obstrução do fluxo do líquido, a neurocisticercose é a que possui maior destaque (BENNETT ; PLUM, 1997).

A cisticercose é uma parasitose típica de regiões em desenvolvimento, associada a precárias condições de higiene e saneamento básico. Encontra-se difundida mundialmente, alcançando extrema importância no perfil socioeconômico das regiões acometidas, uma vez que 75% dos pacientes apresentam-se em plena idade produtiva.

No Brasil a maior prevalência encontra-se nos estados do Paraná, São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, sendo mais comum em adultos, entre a terceira e quarta décadas de vida, não apresentando predileção por um determinado sexo ou raça. A frequência varia de 0,2 a 7,5% e ressaltam o alto custo dos atendimentos e taxas elevadas de letalidade e morbidade (FERREIRA, 1996).

O ser humano é o único hospedeiro do verme adulto *Taenia solium* e mantém o ciclo parasitário ao eliminar proglotes contendo ovos nas fezes contaminando o meio ambiente em que podem servir de alimento para os suínos. Ao ser liberado após a ruptura da casca quitinosa calcária, o embrião, já no intestino delgado, atravessa a mucosa por meio de seus acúleos, alcançando tecidos e órgãos onde se desenvolve a forma larvária, *Cysticercus cellulosae*, no qual determina a cisticercose. O ciclo torna-se completo quando o ser humano ingere carne suína infectada com cisticercos no qual este irá se transformar em verme adulto a partir da fixação das ventosas e acúleos do embrião na mucosa intestinal (VAZ, 1999).

Cisticercos de *Taenia solium* são observados no músculo, globo ocular e sistema nervoso central, sendo a neurocisticercose a mais relatada com 60 a 90% dos casos, devido a gravidade dos sintomas que leva o paciente a buscar auxílio médico (VAZ, 1999).

O cisticerco migra para o sistema nervoso central (SNC) e atinge pequenos vasos sangüíneos entre a substância cinzenta e a branca, onde se desenvolve num cisto de 3-15 mm de diâmetro. Estes podem se alojar em alguns locais do SNC como no parênquima, nas meninges, na parede do sistema ventricular e no espaço subaracnóideo.

A ação patogênica do parasita no SNC acontece devido a dois mecanismos: (1) o efeito mecânico devido ao volume e localização da vesícula e (2) o efeito tóxico, perifocal e à distância. O SNC após afetado pela presença do parasita, sua reação inflamatória, fibrose, granuloma e calcificação reage formando um tecido inflamatório que causa degeneração de neurônios, desmielinização da substância branca, proliferação glial e infiltração de células (ANDRADE FILHO et al., 2005). As formas inativas incluem os granulomas parenquimatosos calcificados e a hidrocefalia resultante de fibrose meníngea enquanto que as formas ativas da neurocisticercose destacam-se a aracnoidite, a hidrocefalia secundária à inflamação meníngea, os cistos parenquimatosos e subaracnóides, a ventriculite, o infarto cerebral secundário à vasculite e a encefalite.

Segundo Wingaarden et al. (1993), o quadro clínico de um paciente pode variar e a neurocisticercose pode ser definida em síndromes distintas para tratamento: estágio invasivo agudo da cisticercose, que ocorre após a infestação e que o paciente pode apresentar febres, cefaléias e mialgias; cisticercose parenquimatosa do sistema nervoso central (50% dos casos) que se caracteriza por convulsões, alterações da personalidade e comprometimento intelectual, além da compressão devido ao edema ou inflamação ao redor dos cistos no qual edema cerebral, hidrocefalia, problemas focais; cisticercose subaracnóide (30% dos casos) com que está associada à obstrução ao fluxo do líquido cefalorraquidiano, se caracterizando pelo vômito, distúrbios visuais, cefaléia, apatia, amnésia, alucinações, demência, podendo também causar vasculite das artérias cerebrais levando à isquemia; cisticercose intraventricular (15% dos casos) é a mais difícil de diagnosticar e tratar devido a sua localização, onde os cistos sintomáticos se encontram com maior frequência no quarto ventrículo causando obstrução do fluxo de saída e aumento da pressão intracraniana; cisticercose medular onde pode ocorrer compressão da medula, mielite transversa, radiculopatia ou sinais de meningite, e a cisticercose ocular no qual provoca manifestações através da dor ocular, redução da visão devido à iridociclite, turvação do vítreo, escotomas e inflamação ou deslocamento da retina.

Conforme Andrade Filho et al. (2005), o diagnóstico da neurocisticercose

baseia-se na história epidemiológica do paciente associada ao quadro neurológico de crises convulsivas, hipertensão intracraniana, cefaléia e alterações psiquiátricas. Assim tendo um paciente com esse perfil deve-se realizar uma tomografia computadorizada de crânio seguidos de testes sorológicos no líquido cefalorraquidiano e tratamento clínico etiológico e ou sintomático.

3.5 Meningite Micótica

Fungos são microorganismos eucariotas de reprodução tanto sexuada como assexuadamente e causam infecções que envolvem somente a pele e seus anexos, denominadas micoses cutâneas e superficiais, e infecções sistêmicas no qual provocam doenças sistêmicas (WINGAARDEN et al., 1993).

As doenças causadas por estes microorganismos são ditas micoses endêmicas e são encontradas através da inalação de esporos estando associadas à infecção assintomática, que leva a uma infecção pulmonar leve com cura espontânea, ou infecção sintomática que produz infecção pulmonar progressiva.

Segundo Robbins et al. (1996), doenças fúngicas do sistema nervoso central são encontradas principalmente nos pacientes imunocomprometidos e afetam tardiamente na doença o cérebro, quando existe disseminação hematogênica dos fungos (*Candida albicans*, *mucor*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*). Ele também relata que no sistema nervoso central a infecção fúngica pode provocar a meningite crônica, a vasculite e a invasão parenquimatosa. Na vasculite, o *Mucor* e *Aspergillus* são os mais expressivos e apresentam predileção para invasão dos vasos sanguíneos podendo provocar trombose que leva ao infarto; na invasão parenquimatosa ocorre a produção de granulomas ou abscessos e os fungos mais comumente encontrados são a *Candida* e o *Cryptococcus*. Aproximadamente 50% dos pacientes com meningites por *Candida* apresentam uma candidíase disseminada, sendo a *Candida albicans* a responsável por 90% dos pacientes.

A criptococose é uma micose cosmopolita que atualmente vem aparecendo com maior frequência, por ser considerada uma infecção oportunista nos indivíduos com AIDS. São conhecidos duas variedades do agente etiológico da criptococose: o *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* e *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* sendo este último uma levedura encapsulada com tendência a produzir infecções no sistema nervoso central, tendo como particularidade pacientes imunocomprometidos (FERNANDES et al., 2000).

Robbins et al. (1996), relata que mesmo estando associada a AIDS, a meningite criptococócica pode ser fulminante e fatal, durante pouco tempo como duas semanas, ou indolente durante meses ou anos.

O *Cryptococcus* possui uma cápsula polissacarídica sendo esta o principal fator de virulência e ao mesmo tempo seria imunossupressora, induzindo células T-supressoras, reprimido a resposta humoral específica e inespecífica inibindo a fagocitose e comprometendo a migração dos leucócitos; relatos demonstram que o polissacarídeo criptocócito ativa a via alternativa do complemento (WINGARDEN et al., 1993). A imunidade depende das células T sensibilizadas e funcionantes e das demais células intactadas do hospeiro. Por isso, pacientes com defeitos ou alterações na imunidade mediadas por células T, como em HIV-positivos, são suscetíveis à infecção por *Cryptococcus neoformans* e doença progressiva. A preferência pelo sistema nervoso central dar-se-á pela ausência de complemento e de fatores anticriptocócicos solúveis no líquido normal assim como um resposta inflamatória reduzida ou ausente no tecido cerebral. Segundo Robbins et al. (1996), em pacientes normais ou naqueles com a doença prolongada, os fungos induzem uma resposta imunológica, tendo a formação de uma reação granulomatosa crônica constituída por macrófagos, linfócitos e células gigantes tipo corpo estranho.

Na meningite fúngica as manifestações clínicas em nível de sistema nervoso central incluem hidrocefalia, encefalite, envolvimento das vias ópticas, vasculite de tronco encefálico e lesões expansíveis (criptococomas) no parênquima cerebral ou na medula espinhal, podendo sempre variar devido as condições imunológicas do hospedeiro.

3.6 Neurosífilis

A sífilis é uma doença infecciosa que varia de sub-aguda a crônica e geralmente é contraída por contato sexual com outro indivíduo infectado e evolui de primária para secundária e terciária (WINGAARDEN et al., 1993).

Robbins et al. (1996), expressa a neurosífilis como o estágio terciário da sífilis, afetando 10% de pacientes com infecção não-tratada. A neurosífilis ou sífilis nervosa, que antigamente era chamada de Paralisia Geral Progressiva, compreende inúmeras síndromes diferentes que resultam da infecção do cérebro, das meninges ou da medula pelo *Treponema pallidum*, que é o agente causal da sífilis. O *T. pallidum* é uma espiroqueta - célula helicoidal fina - com 6 a 50u e não produz nenhuma toxina que se conheça, e se fixa especificamente as células dos hospedeiros sendo na sua maior parte nos espaços intercelulares.

É mais comum nas grandes cidades e em indivíduos jovens sexualmente ativos; com o aumento da frequência desta forma da doença houve uma mudança no perfil epidemiológico de suas manifestações principais; as formas parenquimatosas, antigamente mais comuns, tornam-se raras, enquanto que a incidência de síndromes meníngeas e vascular subiu.

O *Treponema pallidum*, que após horas ou dias, atravessa a mucosa intacta, ingressa na corrente sangüínea e ou vasos linfáticos disseminando por todo o organismo, podendo atingir qualquer órgão e o sistema nervoso central.

Quanto aos sintomas, existem várias apresentações, as quais tinham deixado de ter importância na psiquiatria devido à baixíssima incidência. Atualmente entretanto, devido à AIDS sua importância tem sido cada vez mais frequente e a neurosífilis segundo Wingaarden et al. (1993), é dividida em quatro grupos: Neurosífilis assintomática, sendo o diagnóstico dado por exames de líquido e de sangue, sem sinais e sintomas de doença neurológica; sífilis meningovascular após

a fase primária, pode surgir uma meningite asséptica aguda ou subaguda dentro de um ano de infecção acometendo quase sempre a base craniana resultando em paralisia dos nervos cranianos unilaterais ou bilaterais; tabes dorsal, também chamada de ataxia locomotora progressiva que degenera e acomete lentamente a coluna e raízes posteriores da medula, resultando na perda dos reflexos periféricos, alterações da sensibilidade vibratória e de posição, ataxia progressiva, atacando também as articulações dos membros afetados, disfunção sexual no homem, atrofia óptica em 20% dos casos; paralisia geral onde esta forma de neurosífilis é uma meningoencefalite crônica, que ocorre 10 a 20 anos após a infecção inicial, resultante da perda funcional progressiva e gradual com sintomas iniciais inespecíficos como irritabilidade, cefaléia, fadigabilidade, modificação da personalidade e evolução do quadro para a perda de memória, confusão, depressão, ou até mesmo exaltações excessivas.

Outras formas de manifestações também podem ocorrer como a neurosífilis parética quando resulta na morte de células individuais pelo *Treponema* após a invasão parenquimatosa provocando atrofia cerebral e se manifestando por perda insidiosa mas progressiva das funções mentais e físicas, alterando o humor e evoluindo para a demência; neurosífilis congênita onde as espiroquetas infectam o feto entre o quarto e sétimo mês da gestação, resultante da disseminação transplacentária hematogênica manifestando hidrocefalia e a tríade ou Hutchinson - ceralite intersticial, dentes deformados e perda da audição; sífilis cardiovascular pode coexistir com a neurosífilis (ocorre em cerca de 10 a 25% dos casos), por isso deve-se sempre fazer nestes pacientes um avaliação clínica do coração e da aorta associada a neurologia do paciente e sua clínica se houve ou não irritabilidade excessiva, cefaléia, insônia, alterações na fala e visão, anormalidades pupilares, alterações nos reflexos profundos, parestesias e crises viscerais.

4 Análise Laboratorial do Líquido Cefalorraquidiano

A análise do líquido cefalorraquidiano serve para uma avaliação dos processos inflamatórios agudos e crônicos do sistema nervoso central. As infecções do SNC

podem ser divididas em várias categorias que, em geral, podem ser prontamente distinguidas entre si através do líquido, como o primeiro passo ao diagnóstico etiológico.

O exame compreende várias etapas:

- Aspectos físicos
- Análises bioquímicas
- Citologia
- Microbiologia
- Sorologia
- Biologia molecular (pesquisa de antígenos)

4.1 Colheita Do Líquor

O LCR é extraído por uma das três vias: lombar, por punção do fundo de saco dural, cisternal (suboccipital), por punção do cisterna magna, e ventricular, por punção de um dos ventrículos laterais (REIS et al., 1980).

A punção liquórica é freqüentemente realizada na região lombar sendo mais indicados os espaços entre a terceira e quarta vértebras (L3-L4) ou entre a quarta e quinta vértebras lombares (L4-L5), sabendo-se que neste nível não mais se encontra a medula e sim os filetes nervosos da cauda equina, condição anatômica já existente no recém-nascido.

Após a penetração de 4 a 6 centímetros, em adultos, da agulha no saco dural é retirada cerca de 6 a 10 ml de líquido onde este é encaminhado imediatamente em três tubos estéreis para o laboratório de análises (VERONESI, 1997).

A colheita é contra indicada em pacientes com acidente vascular grave, na fase

aguda, traumatismo craniano (nas primeiras 24 hs) e infecção no local da punção (REIS et al., 1980). A manometria (medida da pressão) é realizada quando a pressão é elevada e deve ser feita por um especialista, para evitar a lesão e infecção (BENNETT & PLUM, 1996).

Na infecção as sugestões para exames a serem efetuados no líquido em cada tubo são as seguintes: tubo 1, contagem celulares e colorações diferenciais; tubo 2, preparação de esfregaços para corar com a coloração de Gram outras colorações e para cultura, tubo 3, proteínas e glicose e, se indicado, testes especiais tais como o antígeno criptocócico, teste sorológico para sífilis, outros estudos sorológicos e citologia (HENRY, 1999).

O transporte deve ser imediato após a coleta e caso houver uma breve demora, o espécime deve ser mantido à temperatura ambiente a não ser que cultura viral seja solicitada, caso no qual uma porção (preferivelmente 1mL mas não menos que 0,5ml) é refrigerada por um curto tempo.

4.2 Exame Físico Do Líquor

4.2.1 Aspecto:

Após a punção líquórica e a colheita o aspecto deve ser verificado rapidamente.

O líquido normal é transparente e incolor, comparado classicamente a “água de rocha”. Deixado em repouso no tubo de ensaio não se coagula nem forma precipitado. Em condições patológicas pode existir algumas anormalidades como retículo fibrinoso, líquido opalescente ou turvo, purulento, hemorrágico e xantocrônio (MILLER et al., 1997).

O líquido normal não apresenta retículo fibrinoso que é formado por fibrinogênio e trombina, e estes só aparecem no líquido caso haja comprometimento da barreira hematoencefálica. Tal retículo é semelhante a uma teia de aranha, que se agita ao

menor movimento, sendo formado quando em repouso no tubo, após colheita, durante 5 a 10 minutos para retículos volumosos e 10 minutos a 12 horas para os delicados.

Segundo Reis et al. (1980), o fibrinogênio, no qual forma o retículo fibrinoso, procede para o líquido cefalorraquidiano, através da barreira hematoencefálica juntamente com as frações protéicas ou por passagem, seletiva, devido a um estímulo infeccioso ou irritativo, independente das frações protéicas.

O líquido opalescente ou turvo indica a existência de reação meníngea aguda, particularmente meningite purulenta, enquanto que o líquido purulento representa um grau mais avançado do tipo precedente.

Sobre o líquido hemorrágico cabe esclarecer se o sangue procede realmente do espaço subaracnoidiano ou resulta da ruptura de uma veia cutânea ou epidural ocorrida durante o ato da punção. Essa distinção pode ser feita com a técnica de recolher o líquido em três tubos. O aspecto hemorrágico será uniforme em todos eles se o sangue originar-se realmente do espaço subaracnoidiano, caso contrário apenas o primeiro tubo se mostrará fortemente hemorrágico, resultado da ruptura e um vaso. Porém Strasinger (1998), relata que hemorragias recentes do sistema nervoso central, tornam o líquido com aspecto sanguinolento mesmo após centrifugação, o que não acontece se for acidente de punção.

O líquido xantocrômico é observado nos dias subsequentes a uma hemorragia meníngea ou meningoencefálica. Na icterícia do recém-nascido o LCR pode apresentar xantocrômico enquanto que no nascido pré-termo sadio apresenta-se com discreta xantocromia. O termo xantocrômico refere-se as cores rosada (quantidade pequena de oxi-hemoglobina), alaranjada (forte hemólise) e amarelada (devido a conversão de oxi-hemoglobina em bilirrubina não conjugada). Uma xantocromia acentuada associada a coagulação maciça é indício de compressão medular (síndrome de Froin) MILLER et al. (1977).

4.3 Análise Bioquímica Do Líquor

4.3.1 Proteínas

Proteínas de líquido é um exame necessário ao arsenal diagnóstico, pois é ele quem, na grande maioria dos casos acaba por clarear, ou mesmo elucidar um diagnóstico, desde bacteriológico ou parasitário, até mesmo num caso de AVCH - acidente vascular cerebral hemorrágico (vulgarmente chamado de derrame), quando não se dispõe de métodos de tomografia para se apurar a localização da ruptura do vaso, ou seja, para se determinar se o derrame é intra-dural, ou se é extra-dural. Se for extra-dural o líquido é límpido, enquanto se ele for intra-dural, o líquido aparecerá avermelhado e se for analisado ao microscópio evidenciará eritrócitos.

As proteínas do líquido se originam principalmente por ultrafiltração do plasma através da parede capilar coroidal, ainda que algumas delas são próprias do líquido e são sintetizadas pelo sistema nervoso central. As quantidades de proteínas normais no líquido variam de 15-45 mg/dl, dependendo do método utilizado para a dosagem, nos adultos, e até 150 mg/dl no recém-nascido, sendo estes valores maiores devido a prematuridade e imaturidade da barreira hematoencefálica (HENRY, 1999).

Na meningite bacteriana o nível de proteína no líquido está usualmente elevado acima de 100mg/dl, e os valores mais altos são mais comumente observados na meningite pneumocócica. Elevações extremas, 1000 mg/dl ou mais, indicam bloqueio subaracnóideo secundário a meningite (WINGAARDEN et al.,1993).

Na meningite viral, as proteínas do líquido geralmente estão elevadas, entre 50 a 100 mg/dl e pode estar aumentada a concentração de imunoglobulinas; ainda pode persistir por semanas ou meses a hiperproteínorraquia e a pleiocitose (BENNETT ; PLUM, 1996).

Nos casos de meningite criptocócica relacionados à AIDS, 50% dos casos podem estar com proteína líquórica normal, enquanto que na meningite criptocócica não relacionada aos casos de AIDS, a concentração de proteínas encontra-se

elevada (INFETE MED, 1998).

No líquido há um predomínio das proteínas pré-albumina, albumina e transferrina. Amostras de soro e líquido podem ser dosadas concomitantemente, pois a albumina por não ser sintetizada e nem metabolizada dentro do sistema nervoso central é uma proteína indicadora.

O índice de albumina no soro e LCR é calculado da seguinte maneira:

$$\frac{\text{Alb.LCR mg/dl}}{\text{Alb.Soro g/dl}}$$

Onde o resultado é expresso da seguinte maneira: índice menor que 9 - barreira intacta, índice entre 9 a 14 - barreira com leve prejuízo; índice de 14 a 30 - barreira com moderado prejuízo; índice entre 30 a 100 - barreira com grave prejuízo e índice acima de 100 - barreira com total rompimento.

Em estados patológicos, a barreira se torna mais porosa e aumenta a produção de proteínas, essencialmente IgG. Em qualquer destas condições, as proteínas se elevam. As proteínas totais medem comumente a integridade da barreira hematoencefálica e um aumento de proteínas no LCR usualmente está associado a um processo inflamatório.

O aumento de imunoglobinas totais e oligoclonais podem ser encontrados também em doenças inflamatórias crônicas do sistema nervoso central como é o caso da esclerose múltipla e meningoencefálica crônica.

Na meningoencefalite tuberculosa as alterações nas proteínas do líquido são intensas e precoces, havendo na fase aguda aumento da albumina e α -globulina, podendo haver inversão da relação normal entre as frações α_1 e α_2 ; pode ocorrer também o aumento de γ -globulina com diminuição da pré-albumina e β -globulina. A γ -globulina é aumentada com a evolução do quadro patológico e a α -globulina só aumenta com a evolução favorável do processo (VERONESI, 1997).

As proteínas totais do LCR são medidas comumente por um processo turbidimétrico. Estes processos empregam ácido sulfossalicílico com sulfato de sódio ou tricloroacético ou ambos para precipitar as proteínas da amostra. A turbidez do precipitado é medida por espectrofotometria sendo que a turvação é proporcional a concentração de proteínas (BAILEY, 1992). A turbidez produzida pela albumina difere da produzida por uma massa igual de outras proteínas globulares, porém, tem-se observado que essas diferenças são, menos pronunciadas quando se emprega ácido tricloroacético. Recentemente tem sido proposta o cloreto de benzetônio como agente precipitante.

4.3.2 Glicose

A taxa de glicose no líquido cefalorraquidiano depende da que existe no sangue, sendo normalmente inferior a 40 mg/dl em 50% dos pacientes com meningite bacteriana; esse achado é muito importante para distinguir a meningite bacteriana da maioria das meningites virais e parameningeas (WINGAARDEN et al., 1993). Já Strasinger (1998), diz que a taxa normal de glicose é normalmente $\frac{2}{3}$ da glicose plasmática.

Uma glicose normal no líquido não descarta o diagnóstico de meningite bacteriana. O nível de glicose sangüínea simultâneo deve ser determinado, porque pacientes com diabetes melito têm níveis liquoricos elevados de glicose, e a sua importância só pode ser apreciada em comparação com o nível sangüíneo simultâneo. Porém, pode levar de 90 a 120 minutos para ocorrer o equilíbrio, após grandes alterações no nível de glicose na circulação.

Uma hipoglicorraquia de 1 a 3 dias pode ocorrer na meningite bacteriana, sendo que em processos supurativos cronicados essa concentração de glicose se mantém baixa (ROBBINS, 1996).

A hipoglicorraquia, ocorre devido a uma glicólise, que é determinada pelo consumo das bactérias ou células encefálicas estimuladas pelo processo

inflamatório.

Quando a hipoglicorraquia é conseqüência das bactérias, os leucócitos estimulados para neutraliza-las através da fagocitose também consomem glicose, proporcionando um sinergismo. Já na hipoglicorraquia ocasionada por células encefálicas, estas se tornam hiperativas, em presença de bactérias, consumindo grande quantidade de glicose (VERONESI, 1997).

Com a evolução do tratamento e resposta terapêutica, os exames laboratoriais indicarão uma normalização da glicemia líquórica e diminuição do número de polimorfos nucleares em conseqüência da neutralização do agente patológico.

A glicemia líquórica é dosada conforme a mesma metodologia que a glicemia plasmática.

4.3.3 Ácido Láctico

Os níveis de lactado do LCR e do sangue são independentes um do outro. Os valores de referência para crianças de maior idade e adultos são de 9 a 26 mg/dl, sendo que em recém-nascidos, os níveis são mais elevados entre 10 a 60 mg/dl nos dois primeiros dias e 10 a 40 mg/dl no terceiro ao décimo dia (HENRY, 1999).

O lactato é utilizado como um teste adjuvante na diferenciação entre meningite viral, bacteriana, por micoplasma, fúngica e tuberculosa, nos casos em que os parâmetros de rotina podem levar a resultados equivocados.

Níveis de lactato elevados no LCR ventricular estão associados com um mau prognóstico em pacientes com traumatismo craniano grave.

Sendo as hemáceas células com grande concentração de lactato, pode-se obter falsos resultados quando o líquido for Xantocrômico ou Hemolisado (VERONESI, 1997).

4.3.4 Eletrólitos

Henry (1999), relata não existir indicações clínicas para a determinação de sódio, potássio, cloro, cálcio e magnésio no LCR. Porém Reis et al. (1980), diz que as baixas taxas de cloretos é marcante nos processos tendo como particularidade a neurotuberculose e suas variações no LCR e estão relacionadas com distúrbio de osmolaridade do meio extra-celular e alterações no equilíbrio ácido-base.

4.3.5 Enzimas

Há muito tempo têm sido estudadas as enzimas do LCR normal e patológico, visando informações de interesse prático para o diagnóstico neurológico. A morte e a necrose do tecido cerebral determinam aumento da atividade enzimática no LCR. As possíveis fontes de origem das enzimas do LCR são o sangue e o tecido nervoso e as mais estudadas foram as transaminases glutâmico-oxalactica (GOT), a glutâmico-pirúvica (GPT) e a desidrogenase láctica (LDH), REIS et al., (1980). Conforme Guimarães & Campos Guerra (1990), a determinação de enzimas (TGO e DHL) indica evolução tormentosa, quando aumentadas. Contrapondo a essa idéia, Henry (1999) relata que de modo geral, os estudos enzimáticos do LCR não demonstram possuir uma utilidade prática no diagnóstico clínico laboratorial.

A desidrogenase láctica encontra-se normalmente presente no LCR, com limite superior aceitável de 40 U/l para os adultos e de 70 U/l para os neonatos. Os valores de desidrogenase láctica pode auxiliar na diferenciação entre acidentes de punção recentes e a hemorragia intracraniana, pois os acidentes de punção recente com eritrócitos intactos não elevam significativamente os níveis de desidrogenase láctica (HENRY, 1999). A atividade da LDH no LCR é muito menor que a do soro, e a LDH-4 e a LDH-5 são, com freqüência indetectáveis. Logo o uso desses analitos torna-se difícil pela possibilidade de contaminação por hemorragia ou pela ruptura da barreira hematoencefálica por doença, acionando assim o LDH de origem sistêmica ao LCR (BURTIS & ASHWOOD, 1998). A atividade da desidrogenase láctica é

significativamente maior nas meningites bacteriana do que nas meningites assépticas com sensibilidade de cerca de 86 % e uma especificidade de 93% utilizando um valor de corte de 40 U/L.

A creatinocinase é uma enzima normalmente presente no LCR em concentrações muito baixas, geralmente inferior a 5 U/L e predomina na forma de isoenzima CK-BB (cerebral) com pequenas contribuições de CK-MB e CK-MM. Concentrações mais elevadas da isoenzima CK-BB são observadas em pacientes com doenças desmielinizantes, convulsões, acidentes vasculares, tumores malignos, traumatismos craniano e meningites.

A adenosina deaminase (ADA) - enzima conversora da adenosina em inosina - é uma enzima envolvida no metabolismo das purinas. Esta distribuído em todo organismo apresentando um papel importante no sistema e possui alta atividade nos linfócitos T e macrófagos. Níveis elevados da ADA são indicadores indiretos de tuberculose meníngea, pericardita e peritoneal. Em crianças acima de 7 anos e adultos, o valor de referência da ADA no líquido é de cerca de 15 U/l e sua atividade tem um considerável valor na diferenciação etiológica das meningites virais e tuberculosa. A atividade da ADA pode ser determinada pelo método colorimétrico de GIUSTI a partir da reação de Berthelot, em que a ADA catalisa a reação da adenosina com a água, produzindo inosina e amônia, no qual esta é medida colorimetricamente (ALVES et al., 1994).

4.3.6 Proteína C Reativa

É uma proteína sintetizada no fígado, com peso molecular entre 118.000 a 144.000 dalttons com um substancial conteúdo de carboidratos. Suas concentrações séricas são muito baixas (170 ng/ml nas crianças e 470 a 1340 ng/ml em adultos), mas são altamente sensíveis na fase aguda. São freqüentemente utilizados para a detecção e classificação preliminar de uma infecção oculta, porque as infecções bacterianas podem estimular níveis muito elevados de proteínas C reativa do que as infecções virais (HENRY, 1999).

Pesquisas demonstram que a combinação de IL-8 e/ou Proteína C- Reativa servem como marcadores seguros para o diagnóstico de infecção hospitalar bacteriana em crianças recém-nascidas, reduzindo a terapia antibiótica desnecessária e redução de custos (FRANS et al., 2000).

Níveis elevados desse reagente da fase aguda têm sido defendidos como uma maneira de diferenciar uma meningite bacteriana de uma viral. Tendo falhas em outros estudos, suas dosagens no LCR raramente são utilizadas para diagnóstico clínico (HENRY, 1999).

4.3.7 Fator De Necrose Tumoral

São moléculas codificadas por genes ligados localizados na região II do CPH, no cromossomo humano 6. O $TNF\alpha$ é produzido por inúmeros tipos celulares, mais notadamente por macrófagos ativados mas também por neutrófilos, linfócitos, astrócitos, células do músculo lisos e células endoteliais enquanto que $TNF\beta$ é produzido principalmente por linfócitos ativados e também por astrócitos, linfócitos B e células EN. A produção de $TNF\alpha$ é estimulada por agentes infecciosos e citocinas como IL-1, IL-2, $IFN\gamma$ e o próprio TNF (HENRY, 1999). Na meningite bacteriana foi verificado um aumento de $TNF\alpha$ enquanto que na meningite tuberculosa esse aumento é detectável no líquido até 16 meses após o início do tratamento com antibióticos.

4.3.8 Interleucinas

O termo interleucina foi criado para designar mediadores que funcionassem como sinais de comunicação entre leucócitos e no organismo existem vários tipos, nos quais apenas alguns estão relacionados a infecções bacterianas e virais (GUIMARÃES ; CAMPOS GUERRA, 1990).

A interleucina - 6 (IL-6) é uma glicoproteína produzida por uma variedade de tipos celulares, imunes e não imunes, como linfócitos T e B e macrófagos (HENRY, 1999). A IL-6 também estimula a diferenciação das células B e sua concentração esta aumentada no líquido na maioria dos pacientes com meningite bacteriana comparada aos pacientes com meningite viral (WARREN, 1998).

A interleucina - 8 (IL-8) é uma glicoproteína produzida por monócito, linfócitos, neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos, sendo a sua expressão induzidas por agentes exógenos como vírus, bactérias e por citocinas endógenas como IL-1 e TNF (HENRY, 1999). A IL-8 serve como um ótimo marcador no diagnóstico de infecção hospitalar em neonatos, direcionando a melhor terapia com antibiótico (FRANS et al., 2000).

4.3.9 Interferon-Gama

O Interferon-Gama (IFN γ) é uma proteína que se manifesta após ativação de linfócitos T. O IFN γ também é produzido por linfócitos T CD8+ e agentes ativadores indutores da expressão e incluem antígenos específicos e as citocinas IL-1, IL-2 e IL-12. O IFN γ é capaz de ativar os macrófagos induzindo a expressão das moléculas CPH de classe I e II, aumentando a produção de IL-1 e de peróxido de hidrogênio e a destruição de células tumorais. Esta citocina também tem apresentado resultados benéficos no tratamento da artrite reumatóide e possivelmente no tratamento das infecções virais crônicas (HENRY, 1999).

Segundo Brunner ; Suddarth (2002), os interferons além de estimularem a produção de linfócitos e anticorpos, também facilitam a função citolítica ou de destruição celular dos macrófagos e das células natural Killer (NK).

No líquido, foram demonstrados estudos de aumento de sua concentração na fase aguda da meningite bacteriana e viral, não podendo haver um diferencial entre ambas. Na meningite viral, deve-se suspeitar do vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2) no líquido, pois ocorre um aumento da concentração de IFN γ (WARREN, 1998).

Nas meningites bacterianas, foi observado valores mais elevados de IFN γ naquelas causadas por *S. pneumoniae* em relação ao *H. influenzae*. Na meningite tuberculose esse aumento não está relacionado com a fase aguda e permanece 4 a 8 meses aumentado no líquido.

4.4 Exame Citológico Do Líquor

Dois tipos diferentes de células ocupam os espaços preenchidos pelo LCR, que são as células mesodermicas (mesenquimais) do espaço subaracnóideo e as ectodérmicas (epiteliais) do sistema ventricular (REIS et al., 1980).

As células do LCR do adulto normal são as células linfocitárias, muito semelhantes aos linfócitos do sangue periférico, e as monocitóides, por vezes erroneamente denominados monócitos, pois apenas se parecem com aquelas do sangue periférico pelo seu tamanho e textura geral, sendo diferenciados num exame minucioso.

Os granulócitos neutrófilos na fase aguda da meningite bacteriana fazem a defesa antimicrobiana. As células monocitóides quando ativadas se transformam em macrófagos, fazendo a fagocitose, como reação de defesa do sistema retículo endotelial, enquanto que as células linfóides e plasmocitárias são responsáveis pela formação de anticorpos.

A contagem global de células é feita com a utilização da câmara de Fuchs-Rosenthal, por ser prática para o uso diário e oferecer precisão satisfatória (REIS et al., 1980). Têm sido descritas contagens automatizadas de leucócitos e eritrócitos, mas a precisão é ruim nas contagens baixas normalmente encontradas no LCR (HENRY, 1999).

A contagem diferencial das células é o complemento indispensável ao exame quantitativo pois define o tipo de reação celular, fornecendo informações de

interesse diagnóstico e prognóstico. Uma contagem diferencial realizada numa câmara de contagem é insatisfatória, pois o pequeno número de células possuem uma má precisão e a identificação de células além dos granulócitos e mononucleares é difícil numa preparação por via úmida. Esfregaços diretos de sedimento do LCR centrifugado estão sujeitos a muitos erros pela deformação e fragmentação celular. Diferentes métodos foram desenvolvidos para melhorar a precisão e exatidão, dentre eles a filtração, sedimentação e a citocentrifugação.

Segundo Strasinger (1998), a contagem diferencial deve ser feita logo após a extração, para que os granulócitos neutrófilos não sofram um processo de degeneração e as células da amostra devem ser concentradas antes da preparação do esfregaço. A técnica de coloração pode ser a mesma hematológica: Leishmann, May-GrünWald-Giensa ou similar.

A citologia normal do homem adulto normal é zero a três células por mm^3 , considerando-se 3 a 10 células com discreta hipercitose, 10 a 100 células hipercitose moderada, 100 a 500 células, hipercitose acentuada; acima de 500 células, grande hipercitose. A amostra do LCR lombar é comparativamente mais rica em células que a ventricular, ocupando a amostra cisternal uma posição intermediária. No recém-nascido e no lactente o conceito de normalidade é diferente sendo no primeiro dia de vida variando de zero a 25 células/ mm^3 se estabilizando aos três meses de vida em 1 a 4 células/ mm^3 (GUIMARÃES ; CAMPO GUERRA, 1990).

Em geral a ausência de hemácias é normal no LCR, porém o estudo cuidadoso revela a presença de raros eritrócitos em muitas amostras. No recém-nascido, na primeira semana de vida, as hemácias podem estar presentes em pequeno número, mesmo em condições normais.

Na meningite meningocócica, como nas demais meningites agudas bacteriana, as alterações inflamatórias do LCR se caracterizam por hipertensão, aspecto opalescente, turvo ou purulento, formação de coágulo fibrinoso, pleocitose neutrófila elevada, que pode variar de 500 a 100000 células por mm^3 , taxa de proteínas totais

aumentada, com valores compreendidos entre 50 a 1500 mg/dl, taxa de glicose muito baixa e a de cloretos normal ou discretamente diminuída.

Na meningite tuberculosa estudos demonstram uma contagem global que varia de 5 a 1800 células. As células linfocitárias e monocitárias predominam no quadro citológico diferencial. As proteínas totais oscilam de normal até 760 mg/dl, predominando de 50 a 200 mg/dl e a taxa de glicose 5 a 50 mg/dl. A baciloscopia direta para demonstração do bacilo ácido-resistente foi positiva em 36% dos casos (REIS et al., 1980).

Nas meningites virais, o LCR tem em seu início um predomínio de polimorfonucleares, sendo isso substituído por uma pleocitose mononuclear com uma contagem global que varia de 10 a 1000 células (BENNETT ; PLUM, 1996).

Em meningites por criptococo as células são predominantemente de tipo linfomonocitóide e o número de granulócitos neutrófilos é mais elevado nas fases evolutivas e muito pequeno na fase de cronicidade. Em pacientes com HIV, apenas 1/3 destes apresentam a característica de pleocitose (INFETE MED, 1998).

Na neurocisticercose, foram estudados 79 casos, e a citologia diferencial foi sempre predominante linfomonocitóide, com freqüente participação de células linfóides, plasmocitárias e eosinófilos presentes em 82% dos casos.

Uma pleocitose linfocitária predomina nos casos de neurosífilis quando não se tem outros processos neurológicos, normalizando após tratamento, num período de 6 a 18 meses (FERREIRA, 1996).

4.5 Exame Microbiológico Do Líquor

4.5.1 Bacterioscopia do Líquor

A bacterioscopia é feita da mesma forma e com os mesmos métodos como em

relação aos demais líquidos orgânicos. Após centrifugação, é realizado a partir do sedimento a parte bacterioscópica e bacteriológica e a identificação de uma espécie bacteriana baseia-se no estudo das características morfológicas, culturais, reações químicas, composição e ação patogênica. Já a pesquisa de antígenos é feita a partir do sobrenadante (REIS et al., 1980).

O exame bacterioscópico direto pelo método de Gram permite a identificação morfológica das bactérias piogênicas (GUIMARÃES ; CAMPOS GUERRA, 1990). Henry (1999), relata que a coloração de Gram possui uma sensibilidade de 60% a 90%, quando realizada por pessoal gabaritado, dependendo da quantidade e do tipo de organismos presentes. Pelo método de Ziehl, possibilita o achado dos bacilos ácidos-resistentes e pelo método da tinta-da-China, revela os criptococos.

Segundo Veronesi (1997), é possível a visualização e descrição dos microorganismos quando há mais de 10^5 germes/mL no LCR não centrifugado.

Quando o LCR for muito denso, purulento, pode-se fazer o esfregaço diretamente na lâmina com o auxílio da alça de platina. Porém quando turvo ou apenas opalescentes, é necessário centrifugá-lo, para fazer com o sedimento uma preparação enriquecida.

4.5.2 Cultura do Líquor

A bacterioscopia revela somente o tipo da bactéria ou como se agrupam (cocos, bacilos) e a coloração pelo Método de Gram, em azul (positivo) ou vermelho (negativo). Caso o resultado do exame bacterioscópico direto seja negativo, isso não indica que o LCR seja estéril, ao contrário impõe a continuação da investigação.

As provas culturais trazem novas informações que dão maior segurança ao diagnóstico morfológico. A cultura do LCR constitui o “padrão ouro” para

diagnóstico.

Além do meio nutriente padrão em caldo ou ágar, também se inocula freqüentemente num meio diferencial ou seletivo. Na rotina laboratorial o sedimento é semeado em um líquido (tioglicolato, BHI ou similar) associado ao ágar-sangue, ágar-sangue chocolate e ágar-MacConkey (HENRY, 1999).

As placas devem ser incubadas a 37°C em 5-10% de CO₂ durante 24 a 72 horas, sendo examinados inicialmente após 18 a 24 horas de incubação.

Nas culturas podem ser identificados os seguintes microrganismos: cocos gram-positivo (*Streptococcus* do grupo B; *S. aureus* ou *Streptococcus agalactiae*), diplococos Gram-positivos (*Streptococcus pneumoniae*) , diplococos Gram-negativos (*Neisseria meningitidis*) , cocobacilos Gram-negativos (*Haemophilus influenzae b*), bacilos Gram-negativos (Enterobacterias), bacilos Gram-positivos (*Listeria monocytogenes*) e BAAR (*Mycobacterium tuberculosis*) entre outros.

Estreptococos são cocos Gram-positivos que se apresentam em pares ou em cadeias lineares. São bactérias de respiração aeróbia facultativa porém, muitas cepas crescem melhor em condições anaeróbias do que aeróbias e por isso podem ser chamadas de microaerófilos. Organismos microaerófilos necessitam de oxigênio inferior a 20% e não se desenvolvem bem nas porções superiores dos meios de cultura líquidos, onde o oxigênio é abundante. A identificação presuntiva dos estreptococos B inclui o desenvolvimento de beta-hemólise em ágar-sangue (teste de CAMP positivo) a resistência a bacitracina, à optoquina e à SxT (sulfametoxazol e trimetoprin) e a hidrólise de hipurato de sódio. Os estreptococos do grupo B são respostas negativas na hidrólise de PYR (Pirrolidoni-beta-naftilamida) e de bile-esculina e na prova de crescimento em solução NaCl a 6,5 %. Os estreptococos beta-hemolíticos do grupo B denominados *Streptococcus agalactiae* são responsáveis por cerca de 5-15 % das meningites como causadoras de infecção precoce do recém-nascidos (REQUEJO, 2004).

O meningococo é um diplococo Gram-negativo, em forma de grãos de feijão

justapostos pelas suas partes côncavas, sendo morfológicamente indistingüível com das outras espécies do gênero *Neisseria*, sendo diferenciados através dos testes de açúcares. Os meios contendo ágar-chocolate são comumente usados para culturas e devem conter antibióticos, isto é, vancomicina ou lincomicina, assim para colistina, nistatina ou anisomicina e trimetoprim, se o espécime estiver contaminado com a flora endógena. Estes mesófilos crescem pobremente a temperatura ambiente. A inoculação deve ser direta e pode ser executada da seguinte maneira: a inoculação do meio Thayer-Martin com pronta incubação a 35°C em O₂, mais freqüentemente numa jarra de vela; ou a inoculação de meio Thayer-Martin modificado num frasco ou câmara contendo CO₂ na qual o CO₂ tenha sido gerado de um tablete de ácido cítrico-bicarbonato (HENRY, 1999). Além do meio Thayer-Martin, Veronesi (1997), cita também os meios Mueller-Hinton, ágar chocolate suplementado e tripcaseína-ágar-soja. Porém deve-se usar concomitantemente os açúcares maltose e dextrose para identificação preliminar do gênero *Neisseria*, pois esta associação é específica para *Neisseria meningitidis*.

Os membros do gênero *Haemophilus* são bastonetes ou cocobacilos Gram-negativos pequenos, com requerimento de hemina ou outras porfirinas (fator X) e/ou nicotinamida adenina dinucleotídeos ou trinucleotídeos (fator V). O isolamento de *Haemophilus* usualmente requer a presença dos fatores (X e V) no meio e cultura em ágar-sangue e de coelho ou cavalo. O gênero *Haemophilus* apresenta cápsulas polissacarídicas que se distinguem sorologicamente em 6 tipos: a,b,c,d,e,f encontrados na flora normal da nasofaringe de adultos e crianças, sendo que a do *Haemophilus influenzae* está associado com a cápsula do soro-tipo b.

As enterobactérias são bacilos Gram-negativos aeróbios ou anaeróbios facultativos, não formadores de esporos, peritriquamente flagelados ou não móveis, oxidase negativa, que produzem ácido fermentativamente a partir da glicose e reduz nitratos a nitritos. Uma série de provas auxiliam a caracterização das diversas espécies bacterianas quando inoculadas nos diversos meios de cultura, dentre eles: eosina azul de metileno (EMB), MacConkey, Xilose-lisina-deoxicolato (XLD), Hektoen entérico (HE), Salmonela-shigella (SS), sulfito de bismuto (SB), citrato tiosulfato e sucrose sais biliares (TCBS) usado para o isolamento de vibriões

(HENRY, 1999). Também existe as provas bioquímicas para diferenciação fenotípica: TSI (fermentação da lactose, sacarose, glicose), LIA (descarboxilação do aminoácido lisina) e a MIO (motilidade, descarboxilase).

Listeria monocytogenes é um organismo gram-positivo anaeróbio facultativo, não formador de esporos e não ácido resistente que pode parecer microscopicamente cocóide, cocobacilar ou bacilar. O isolamento especialmente do líquido cerebrospinal ou sangue, de pequenas colônias azul-acinzentadas, circundadas por uma zona estreita de β -hemólise no ágar-sangue. O teste de motilidade a 25°C é positivo e ocorre produção de catalase e ácido a partir da glicose, trealose e salicina.

O *Mycobacterium tuberculosis* são bastonetes finos, de tamanho uniforme, que se coram pelo método de Ziehl-Neelsen (Reis et al., 1980). A cultura convencional de micobactérias envolve a inoculação em meios sólidos (Löwenstein-Jensen) e ou meio de caldo (Middlebrook 7 H9 - para enriquecimento, para os líquidos corporais estéreis. Todas as culturas devem ser incubadas a 35 a 37°C em uma atmosfera de 5% a 10% de CO₂, e os meios em tubos devem ser incubados em posição inclinada com a tampa frouxa durante pelo menos uma semana para assegurar distribuição uniforme de inóculo sobre a superfície (HENRY, 1999).

4.6 Exame Micológico do Líquor

Fungos estão entre os organismos mais comuns que envolvem o sistema nervoso central em hospedeiro imunocomprometidos. A Criptococose, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, é uma das afecções micóticas mais frequentes do SNC. O foco inicial é o pulmão e o acometimento do SNC ocorre por via hematogênica. Apresenta-se como meningite ou meningoencefalite que ocorre em 30% a 40% dos doentes com disseminação da doença (MACHADO et al., 1996). Na suspeita de criptococose, deve-se sempre proceder à identificação até a espécie para determinar se o *C. neoformans* esta ou não presente. Pistas para a presença do fungo são o bom crescimento em placas de ágar-sangue incubados no laboratório de

bacteriologia a 37°C, aparência mucóide das colônias, aparência arredondada das células de levedura, e a falta em um meio contendo cicloeximida. A identificação presuntiva pode ser obtido rapidamente através de um teste rápido de urease ou realizando uma coloração de tinta Nankin (HENRY, 1999).

A preparação de tinta de Nankin é realizada da seguinte maneira: centrifugando a amostra fluida por pelo menos 10 minutos; colocar uma gota de tinta de Nankin em uma lâmina de vidro limpo e misturar com uma gota do sedimento do LCR; procurar por leveduras encapsuladas usando a objetiva de aumento de 40x. As colônias crescendo no ágar podem também ser misturadas diretamente com tinta de Nankin (também chamada da Tinta-da-China) em uma lâmina para confirmar a presença de cápsulas.

4.7 Técnicas para detecção de Antígenos no Líquor

Devido a diversidade dos agentes etiológicos das meningites, faz-se necessário o uso de exames laboratoriais que estabeleçam rapidamente o diagnóstico. Métodos bacteriológicos podem ser complementados com a detecção de antígenos bacterianos através de ensaios imunológicos. Seus resultados não são afetados quanto a cultura quando os pacientes receberam tratamento prévio com agentes antibacterianos.

4.7.1 Aglutinação do Látex

São populares em razão de sua grande sensibilidade, facilidade de utilização e disponibilidade comercial. Por ser um método simples e rápido, que utiliza anticorpos cobertos por partículas de látex, identifica rapidamente através de aglutinação antígenos polissacarídes. Esse método possibilita detectar antígenos solúveis no líquido, mesmo quando as culturas bacterianas forem negativas. Isso foi demonstrado em um estudo em que verificou-se que os resultados da cultura foram compatíveis com as da aglutinação em látex quando foi revelada a presença de *N.*

meningitidis grupo B e *S. pneumoniae*, no entanto os de aglutinação em látex mostram-se superiores para *N. meningitidis* grupo C e *H. influenzae b*. Também foram estudados e relacionados os resultados da imunoeletroforese cruzada (IEC) e aglutinação em látex (AL), onde se observou que os resultados de AL foram superiores para *N. meningitidis* grupo C e *H. influenzae b* em determinados Kits (ALKMIM et al., 1998).

Segundo Henry (1999), a sensibilidade da aglutinação em látex para o *H. influenzae* é de aproximadamente 90%, para o *S. pneumoniae* é de cerca de 60%, para *N. meningitidis* de aproximadamente 50% e para estreptococos do grupo B de cerca de 90%. Podem ocorrer resultados falso-positivos devido ao fator reumatóide, mas são eliminados quando tratados as amostras com um reagente sulfidrílico e pelo aquecimento antes da realização do exame. Os exames de antígenos pela aglutinação do látex são mais indicados para os casos de meningites parcialmente tratadas e nas quais a coloração de Gram foi negativo.

Os exames do antígeno criptocócico utilizando a aglutinação do látex são rápidos e possuem o uso diagnóstico consolidado. A sensibilidade varia de 60% a 95%; os valores mais elevados são observados com punções repetidas e em pacientes com AIDS. Podem ocorrer resultados falso-negativos devido aos efeitos prozona, requerendo uma diluição 1:10 para confirmação. O fator reumatóide e as infecções por *Klebsiella* podem produzir resultados falso-positivos.

Os anticorpos fixadores de complemento são encontrados no LCR em mais de 95% dos pacientes com meningite coccidiana (HENRY, 1999).

4.7.2 Enzimaimunoensaio (Elisa)

O exame Elisa (Enzyme-linked immunosorbent assays), que possui uma sensibilidade 100 vezes superior à dos métodos de aglutinação do látex, é bem promissor, mas não é utilizado amplamente pelo laboratórios para as bactérias comuns (HENRY, 1999).

É um método de grande sensibilidade, não dependendo da quantidade de antígeno capsular, que oferece a possibilidade de quantificação e utiliza conjugados antipolissacárides (VERONESI, 1997).

Na meningite tuberculosa, esse método proporciona a pesquisa de anticorpos dirigidos contra antígenos brutos de micobactérias ou antígenos purificados como o PPD, sulfolipídeos, fosfolipídeos e proteínas de membrana micobacteriana. Esses ensaios imunológicos são direcionados para a pesquisa de anticorpos IgG e IgM, embora a pesquisa de anticorpos IgM não seja adequada para o diagnóstico de tuberculose (REQUEJO, 2002).

Resultados falso-positivos podem ocorrer em métodos imunológicos devido a reatividade cruzada. Infecções causadas por *E.Coli* 100 podem resultar em reações falso-positivas por aglutinação de látex e Elisa quando se usa soro anti-polissacáride de *H. influenzae* tipo b produzido em coelhos. *E.coli* k1 contém um antígeno termolábil que reage nos ensaios imunológicos como o antígeno similar de *N. meningitidis* grupo B, enquanto que *E.coli* K 92 apresenta reatividade cruzada com *N.meningitidis* grupo C. Reatividade cruzada entre *H.influenzae* tipo b e *S. pneumoniae*, entre *S. pneumoniae* e *Klebsiela* e entre *S. pneumoniae* e *S. aureus*, ocorre com frequência, devido a presença de determinantes antigênicos capsulares ou da substância C (ácido teicóico) da parede celular bacteriana (GOODMAN, 1991).

Em relação ao diagnóstico de neurocisticercose, este teste é o de melhor sensibilidade e especificidade. Para a detecção de antígenos, podem ser utilizadas técnicas com anticorpos IgM e IgG, sendo o IgM mais sensível e específico. Os falso-positivos podem ocorrer por reação cruzada com equinococcus, porém a sensibilidade depende inicialmente do tipo de antígeno usado e do paciente usado, enquanto os falso-negativos são mais frequentes em Neurocisticercose parenquimatosa (ANDRADE FILHO et al., 2005).

Quando o teste ELISA é utilizado no LCR, para detecção de anticorpos contra a Neurocisticercose, tem sido freqüente a obtenção de resultados de sensibilidade

superiores a 90%, e reações inespecíficas pouco freqüentes, possivelmente pela presença de anticorpos séricos que chegaram ao LCR por lesões inflamatórias que ocasionam a ruptura da barreira hemato-liquórica. Essa ocorrência pode ser verificada utilizando índices para cálculo de produção local das imunoglobulinas do LCR, concomitantemente com estudos de amostras do soro. O teste de ELISA também tem sido empregado em epidemiologia, em soros e LCR com a finalidade de identificar núcleos geográficos e fatores de risco de transmissão (VAZ, 1999).

4.7.3 Contraimunoeletroforese (CIE)

A contra-imunoeletroforese (CIE) consiste na imunodifusão eletroforética em que o antígeno e anticorpo se dirigem um contra o outro para se formar a linha característica de imunoprecipitação. O material (LCR) a ser identificado no pólo catódico de uma cuba eletroforética e o anti-soro é aplicado no pólo anódico. A corrente elétrica atravessa uma solução tampão neutra ou alcalina e os antígenos polissacarídeos negativamente carregados se dirigem ao pólo anódico (FERREIRA, 1996).

Esse método permite a sorogrupagem dos antígenos contra os anti-soros específicos (antimeningocócicos A, B, C, anti-*Haemophilus influenzae b* e antipneumocócico) distribuídos de modo organizado sobre a fita de acetato.

A CIE fornece sensibilidade de aproximadamente 90% e uma especificidade de 98%. Pode ocorrer reação cruzada, uma vez que diversos agentes microbianos apresentam epítomos comuns, devido à similaridade na bioquímica de seus polissacárides capsulares.

4.7.4 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

Essa reação é uma técnica altamente sensível e específica utilizada na confirmação do diagnóstico de meningites bacterianas, inclusive em situações nas

quais a positividade da cultura bacteriana é dificultada pela antibióticoterapia previa.

A PCR (Polimerase Chain Reaction) consiste basicamente na detecção do ácido desoxirribonucleico (ADN) microbiano em espécimes clínicos como LCR e sangue. Utiliza-se uma ADN-polimerase e “primers” ou iniciadores específicos para o processo de polimerização do ADN. Os espécimes são sonicados e aquecidos a 95°C por 5 a 10 minutos para desnaturação e separação da dupla cadeia de ADN. Adiciona-se uma Taq-polimerase e um par de iniciadores específicos (nucleotídeos) e a mistura é processada num termociclador programável onde vários ciclos térmicos são aplicados para desnaturação, fusão dos iniciadores e extensão da fita de ADN complemento, por meio de uma ADN-polimerase. O material processado é analisado por eletroforese em gel de agarose para a detecção do ADN microbiano. O gel é corado com brometo de etídio e as bandas correspondentes ao agente microbiano detectado, são fotografados sob a luz ultravioleta (REQUEJO, 2004).

Na tuberculose, por exemplo, estudos demonstram que diversos “primers” têm sido obtidos para o emprego em reação de cadeia da Polimerase. Um desses é o fragmento is6110 do ADN de *M. tuberculosis*, e consiste de 123 pares de bases. Outro é o fragmento gênico 16S que codifica o ARN (ácido ribonucleico) ribossômico de *M. tuberculosis* e tem sido empregado em estudos filogenéticos. Existem vários sistemas de PCR semi-automatizados para o diagnóstico da tuberculose e de outras micobactérias. Estes sistemas apresentam sensibilidades variáveis, de 80% a 90% e especificidade de 78% a 95%. A técnica de PCR tem maior utilidade quando existe elevada suspeição clínica de tuberculose pulmonar associada ao resultado negativo da pesquisa de BAAR (REQUEJO,2002).

Segundo Ferreira (1996), a sensibilidade e a especificidade da PCR para o diagnóstico das meningites piogênicas é de 90% a 100%.

4.7.5 Prova do Lisado do amebócitos do *Limulus* (LAL)

Essa prova identifica essencialmente todos os casos de meningite bacteriana gram-negativa e tem sido particularmente útil como um teste rápido para os recém-natos (HENRY, 1999).

O lisado do amebócitos (células circulantes na hemolinfa de caranguejo-*Limulus polyphemus*) geleifica no método gel-clot (método cromogênico que é lido no espectrofômetro), na presença de pequenas quantidades de endotoxinas existentes nas paredes celulares das bactérias gram negativas. Em laboratórios não é usada na rotina, devido a resultados falso-positivos, proveniente de endotoxinas contaminantes de águas e vidrarias, pois é necessário utilizar vidraria, pipetas e águas apirogenias adquiridas comercialmente (BAILEY, 1992).

Segundo Veronesi (1997), a positividade dessa prova é entre 70% a 90% dos casos analisados.

4.7.6 Marcadores Tumorais

Marcador tumoral é uma substância presente no tumor, no sangue ou em outros fluídos biológicos, produzida primariamente por ele ou, secundariamente, pelo paciente, em resposta à presença do tumor. É importante que esta substância passa ser utilizada para diferencial tecidos normais de neoplasicos e que possa ser caracterizada e/ou quantificada por procedimentos práticos (ANDRIOLO, 1999).

Poucos marcadores tumorais possuem especificidade para um determinado tipo de tumor (marcador específico), sendo que a maioria deles pode ser detectados em diferentes tumores do mesmo tecido (marcadores associados). Antígenos tumor-específico são aqueles presentes apenas em células neoplásicas e podem ser observados em tumores espontâneos ou induzidos por agentes químicos ou virais, enquanto que antígenos tumor-associados são aqueles que estão presentes em células neoplasicas quanto em células normais e diferenciam-se ou pela quantidadee ou pela forma como se apresentam.

Os marcadores tumorais podem ser utilizados com diversas finalidades, das quais se destacam o diagnóstico e o estabelecimento do prognóstico de pacientes portadores de neoplasias, monitorização de eficiência da terapêutica, localização de metástases e tratamento propriamente dito.

Na dosagem de marcadores tumorais têm sido apresentadas algumas dificuldades como desconhecimento dos mecanismos de liberação, metabolismo e excreção desses marcadores, distribuição não-gaussiana na população (sadia e com neoplasia) e variáveis individuais. Estudos demonstram que a eletroquimiluminescência (ECL) é um método bastante eficiente, pois é um processo na qual espécies altamente reativas são geradas a partir de precursores estáveis na superfície de um eletrodo e que na fase líquida o uso de micropartículas amplifica a eficiência dos métodos imunológicos, devido a maior área disponível para captura dos imunocomplexos, utilizando desse modo volumes menores de reagentes (VAZ, 2001).

Antígeno carcinoembrionário (CEA), alfa-fetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica humana (HCG), fibronectina e β -2 microbulina, entre outros, podem apresentar níveis elevados em tumores metastáticos, primários do SNC ou linfomas (Machado et al.,1996).

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma proteína oncofetal produzida por uma variedade de carcinomas e seus níveis elevados possuem uma sensibilidade de somente 31% e uma especificidade de 90% na detecção de carcinoma metastático nas leptomeninges (HENRY, 1999).

A gonadotrofina coriônica humana (HCG), produzida pelo cariocarcinoma e tumores malignos de células germinativas com um componente trofoblástico, não ultrapassa a barreira hematoencefálica e a sua proporção entre o LCR e o soro é de 1:60. Logo níveis elevados no LCR pode indicar um prognóstico de metástase cerebral (BURTIS, 1998).

A ferritina no LCR serve como indicador sensível de processos malignos no SNC, mas possui baixa especificidade em virtude dela também estar aumentada em

pacientes com doenças neurológicas inflamatórias (HENRY, 1999).

4.7.7 Técnicas na Neurosífilis

No diagnóstico da neurosífilis os testes sorológicos distinguem-se em testes lipoídicos ou de cardiolipina e testes treponêmicos, de acordo com os reagentes empregados (FERREIRA, 1996).

Simple reação de floculação, o teste cardiolípinico do VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory) e suas variantes, como o teste RPR (Rapid plasma reagin) e o carbotest, vieram substituir as técnicas de fixação do complemento, hoje abandonadas. Esse método consiste em suspensão de cristais de colesterol como suporte de cardiolipina em meio aquoso contendo lecitina, que são aglutinados em presença do soro reagente. De alta sensibilidade, mas sujeito a falsos resultados positivos, assim como falsos resultados negativos, especialmente na sífilis tardia, os testes de cardiolipina devem ter seus resultados confirmados pelos testes treponêmicos.

Os testes treponêmicos, mais específicos, são realizados com o *Treponema pallidum* ou com seus antígenos. O primeiro teste descrito da Imobilização do Treponema deu lugar, pela maior facilidade de execução, ao Teste de Imunofluorescência (FTA-ABS), de Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption, realizado após absorção ou bloqueio de anticorpos não específicos eventualmente presentes no soro.

Segundo Henry (1999), o exame FTA-ABS do LCR é 100% sensível para a neurosífilis, mas ele pode ser muito sensível para um diagnóstico dessa importância uma vez que a especificidade é de 96% a 97%. O aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica resultante da inflamação ou uma quantidade tão pequena quanto 0,8µl de sangue por milímetro de LCR (4000 eritrócitos no LCR/µl) produz resultados falso-positivos. Um exame do FTA-ABS sérico não reagente descarta a neurosífilis. Um FTA-ABS do LCR negativo com um FTA-ABS sérico positivo num

paciente com sinais neurológicos torna muito improvável uma neurosífilis aguda.

A positividade do teste do VDRL no líquido cefalorraquidiano, para neurosífilis, é cerca de 50% dos casos, porém com especificidade de 99,8% (FERREIRA, 1996). Henry (1999), relata que o VDRL do LCR possui uma sensibilidade de 50% a 60%, uma alta especificidade e que um exame positivo diagnostica a neurosífilis, sendo esse teste inadequado na triagem desta; ele só deve ser realizado se o FTA-ABS sérico for positivo.

A avaliação da síntese de imunoglobulina intratecal através do cálculo de índice de IgG, índice de IgM ou índice de IgG específica para o *Treponema pallidum* utilizando titulações quantitativas de FTA-ABS podem ser úteis para descartar a doença em casos duvidosos.

Nos testes de hemaglutinação com antígenos de *T.pallidum* (TPHA), os títulos liquoricos são em geral 1/8 ou mais na neurosífilis, enquanto de até 1/4 nas demais formas da sífilis (FERREIRA, 1996).

A combinação do teste de TPHA e VDRL foi utilizada por muitos anos na Europa como estratégia no diagnóstico da sífilis, e atualmente vem sendo substituído pelo ensaio imunoenzimático (EIA) como o único teste “screening”. Esse estudo demonstra que a EIA é rápido e que utiliza dois antígenos recombinantes de *Treponema pallidum* para o diagnóstico sorológico da sífilis, demonstrando alta sensibilidade e especificidade em 1055 amostras (YOUNG et al., 2002).

5 Diagnóstico da Neurocisticercose

5.1 Neuroimagem

Os achados de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) em neurocisticercose dependerão da localização e da atividade inflamatória do organismo em relação ao cisticerco (MACHADO et al., 1996).

A neurocisticercose pode ser dividida de acordo com a localização anatômica das lesões em: parenquimatosa, intraventricular, subaracnóide, espinal, ocular e mista.

O parasita apresenta vários estágios de desenvolvimento: vesicular, coloidal, granulomatoso e calcificação nodular. Os achados de neuroimagem estão diretamente relacionados a estes estágios evolutivos.

O diagnóstico da neuroimagem visa determinar a viabilidade e a localização dos cistos para calcificação uniforme e orientação da programação terapêutica. Como a tendência atual é só tratar casos com cisticercos intraparenquimatosos íntegros, cistos viáveis, em estágio vesicular, é importante definir com exatidão a viabilidade de cada cisto. Neste sentido RM é mais eficaz que TC.

A RM é o método de eleição no diagnóstico de formas intraventriculares e subaracnóides. RM determina melhor o local de obstrução liquórica e orienta a indicação de derivação do fluxo liquórico. A fase contrastada da RM com gadolinium - DTPA auxilia na localização de lesões subaracnóideas, na definição de formas coloidais e granulomatosas e na demonstração de aracnoidite e ependimite. A aquisição das imagens 10 a 15 minutos após da administração do contraste paramagnético resulta em melhor contraste.

A TC é superior a RM na identificação das calcificações, pois cálcio não dá sinal da parenquima cerebral circunjacente à calcificação acaba por encobrir a falta de sinal da lesão pelo efeito de volume parcial.

Antes do advento desses recursos, o parasita só podia ser visualizado em radiografias na forma calcificada, que pode aparecer anos após a infecção e sendo inespecífica (FERREIRA, 1996).

5.2 Técnicas Imunológicas

As técnicas imunológicas usadas no diagnóstico da neurocisticercose tem sido amplamente aplicados, devido a localização do parasita que impõe restrições para o diagnóstico direto. Dentre elas, as mais usadas são: hemaglutinação indireta (HAI), reação de fixação de complemento (RFC), imunofluorescência indireta (IFI), Elisa e Imunoblot (FERREIRA, 1996).

A HAI é de grande valor diagnóstico, mas pode haver reação cruzada com esquistossomose, hidatidose, colagenose cirrose hepática. No entanto, títulos superiores a 1:256 são altamente sugestivos de neurocisticercose e nessas concentrações não ocorre reação cruzada com parasitoses ou doenças degenerativas.

A RFC é uma boa técnica para avaliação de LCR porém errática no soro, sendo o método de detecção de IgM mais sensível e específica que IgG. A sensibilidade é muito maior em casos de LCR inflamatório. A sua especificidade é boa, mas pode haver reação cruzada com neurosífilis. TB meníngea e, além disso com RFC inespecífica, fraca ou variável. O diagnóstico de neurocisticercose deve ser firmado apenas se a reação for fortemente positiva (FERREIRA, 1996).

A IFI é uma técnica com sensibilidade de cerca de 88,1% e especificidade de 87,1% com títulos numa variação de 1:1 a 1:16. As reações inespecíficas falso-positivas podem ocorrer com outras doenças, como acidente vascular hemorrágico ou síndrome de imunodeficiência adquirida, porém, nesses casos, o LCR terá características peculiares e não indicará neurocisticercose (FERREIRA, 1996).

O teste de ELISA é o de melhor sensibilidade e com vantagens de especificidade para o uso do LCR como amostra de investigação. O teste dot-ELISA foi padronizado com bons resultados em suporte inerte constituído de tecido de poliéster-resina de N-metilol-acrilamida, constituindo opção para a pesquisa de anticorpos no diagnóstico da neurocisticercose (FERREIRA, 1996).

O imunoblot é um teste bastante útil na detecção de antígeno, sendo mais

sensível em pacientes com lesões múltiplas em atividade do que naqueles com cistos calcificados únicos ou múltiplos. Estudos demonstraram que a análise do soro é mais sensível que a do LCR, indicando que, quando o Imunoblot for empregado, a análise do LCR é desnecessária.

6 Tratamento

6.1 Tratamento Específico

6.1.1 Meningites Piogênicas

A meningite bacteriana aguda (MBA) é uma emergência infecciosa e como tal deve ser tratada e não deve ter seu tratamento postergado. Não é raro no Brasil serem encaminhadas para serviços de doenças infecciosas de isolamento pacientes como MBA ou meningococemia, sem uma única dose de antibiótico e/ou hidratação venosa. A aplicação da dose inicial de antibiótico na suspeita de MBA, embora altere pouco a sensibilidade dos métodos diagnósticos, diminui enormemente a morbiletalidade da doença. Dessa forma, quando houver suspeita de MBA e na impossibilidade de se realizar punção lombar, por falta de condições técnicas, por estar o paciente muito grave ou por presença de contra-indicações, impõe-se o início do antibiótico, escolhido de acordo com a faixa etária e dados clínicos e epidemiológicos e o início da reposição volêmica endovenosa. Posteriormente, o paciente deverá ser removido para um serviço/hospital onde possam ser feitos adequadamente o diagnóstico e tratamento (BRASIL, 1998).

A antibioticoterapia é administrada por via venosa, por um período de 7 a 14 dias, ou até mais, dependendo da evolução clínica e etiológica. Não encontra-se a antibioticoterapia indicada para cada agente específico. Nos casos em que haja boa evolução clínica do paciente, é indispensável a punção lombar após 48 horas. A mesma orientação deve ser seguida em relação a alta. O uso de corticóides nas situações de choque é discutível, existindo controvérsia sobre a influência favorável ao prognóstico. Há evidências de que poderia agir favoravelmente na prevenção de

seqüelas nos casos de meningite causados pelo *Haemophilus*; sua influência para outras bactérias ainda permanece em fase de estudos (BRASIL, 1998).

Deve ser considerada, na escolha terapêutica, a difusão do antibiótico pela barreira hemato-liquórica. Na presença de inflamação das leptomeninges, ocorre aumento da permeabilidade aos antimicrobianos, resultantes talvez da abertura das junções interculares e do aumento das vesículas de pinocitose nas células endoteliais da microvasculatura cerebral (MACHADO et al.,1996).

A difusão do antibiótico através da barreira é maior quando a lipossolubilidade da droga for elevada, quando seu peso molecular for baixo e menor for sua ligação protéica plasmática. Essa difusão será maior também quando a droga tiver baixo grau de ionização em pH fisiológico.

A penetração do antibiótico vai diminuindo com a melhora progressiva do processo inflamatório e por esse motivo, não se deve diminuir a dosagem da droga utilizada quando ocorrer melhora do quadro.

A utilização de drogas bactericidas é outro fator a ser levado em conta, pois a morbidade e mortalidade parecem ser maiores quando são empregados antimicrobianos bacteriostáticos. O autor ainda relata que deve-se considerar também a atividade bactericida da droga no líquido cefalorraquidiano pois, sabe-se que a morte rápida de bactérias é observado somente quando a concentração de beta-lactâmicos excede a concentração mínima por cerca de 10 a 20 vezes.

Segundo Veronesi (1997), os antibióticos foram divididos em quatro grupos, devido a complexibilidade fisiofarmacológica e penetrabilidade dos agentes antimicrobianos do sangue ao líquido:

- Drogas que passam facilmente a BHE, com ou sem inflamação meníngea (cloranfenicol, cotrimoxazol, rifampicina)
- Drogas que penetram bem quando há inflamação (penicilina G cristalina, ampicilina, carbenicilina, cefaloridina, cefazolina, oxacilina, vancomicina,

cefotaxima, cefoperazona, moxalactam, aztreonam, cefotriaxona, cefotazidina, cefepime, cefpirama).

- Drogas que penetram com dificuldade, mesmo quando há inflamação (cefalotina, lincomicina, fosfomicina, etambutol, aminoglicosídeos, anfotericina B, clindamicina).
- Drogas que praticamente não ultrapassam a barreira (colistina, polimixina B).

Streptococcus agalactiae: O tratamento de escolha é a associação de ampicilina e aminoglicosídeos, pelo sinergismo verificado *in vitro*. Como terapêutica alternativa, podem utilizar-se as cefalosporinas de terceira geração e nos casos de alergia às penicilinas, pode-se administrar vancomicina (VERONESI, 1997).

Listeria monocytogenes: A terapêutica consiste no uso de ampicilina ou penicilina cristalina. Pode-se associar aminoglicosídeo quando for demonstrado sinergismo *in vitro*. Como tratamento alternativo, pode-se utilizar a associação sulfametoxazol-trimetoprim (VERONESI, 1997).

Haemophilus influenzae: A terapêutica para as cepas não produtoras de β -lactamases é a ampicilina, tendo como alternativa o cloranfenicol e o aztreonam. Nos casos de cepas produtoras de β -lactamases, a escolha recai sobre as cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima e ceftriaxona), tendo como alternativa o cloranfenicol e o aztreonam. O cloranfenicol parece ser bacteriológica clinicamente inferior à ampicilina e às cefalosporinas de terceira geração (MACHADO et al., 1996).

Neisseria meningitidis: A penicilina G cristalina e a ampicilina são os antimicrobianos de escolha. Como alternativas, podem ser utilizadas as cefalosporinas de terceira geração especialmente a ceftriaxona e eventualmente o cloranfenicol em casos de alergia à penicilina (BRASIL, 1998).

Streptococcus pneumoniae: Recentemente, as recomendações terapêuticas

quanto às meningites por pneumococo estão se modificando pelo aparecimento de cepas resistentes à penicilina. Machado et al. (1996), relata estudos realizados em hospitais da região metropolitana de São Paulo, com 262 cepas de *S. pneumoniae* isolados sendo 17,9% destas relativamente resistentes à penicilina. Ele também descreve a existência muito significativa em alguns países, como na Hungria (50%), Espanha(45%), África do Sul(40%), Arabia Saudita (31%) e Romênia (25%).

As cefalosporinas de terceira geração são recomendadas no tratamento de meningite por pneumococo relativamente resistente à penicilina em altas doses, com observação rigorosa da evolução (MACHADO et al., 1996). Porém o Guia Brasileiro de Vigilância Epidemiológica relata a penicilina G cristalina como antimicrobiano de escolha tendo o cloranfenicol como substituto em caso de alergia desta primeira (BRASIL, 1998).

Staphylococcus aureus: A oxacilina esta recomendada para o tratamento de meningite estafilocócica por cepas meticilino-sensíveis e, como alternativa nos casos de alergia ou para cepas meticilino-resistentes, recomenda-se a vancomicina.

Enterobacteriaceae: No tratamento de meningites causadas por esses bacilos Gram-negativos da família Enterobacteriaceae são recomendadas as cefalosporinas de terceira geração (Cefotaxima e ceftriaxona) incluindo aquelas com ação anti-Pseudomonas (ceftazidima). Como alternativa podem ser usadas o aztreonam e as fluoroquinolomas (pefloxacina e ciprofloxacina), além do co-trimoxazol. A ceftazidima é a opção de escolha no caso de meningite por *Pseudomonas aeruginosa* (associada a um aminoglicosídeos) sendo as alternativas o aztreonam e as quinolonas, também associadas a um aminoglicosídeo.

6.1.2 Meningite Tuberculosa

O tratamento da meningite tuberculosa baseia-se nos seguintes princípios: diagnóstico precoce, terapêutica vigorosa, com associação de antibióticos e quimioterápicos com dosagem elevada e segura até a cura da patologia

(VERONESI, 1997). A meningite tuberculosa é grave e, principalmente em crianças, pode deixar seqüelas neurológicas graves. O tratamento das formas ativas de tuberculose é feito sempre com o esquema tríplice na fase inicial e usa-se atualmente a associação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Em qualquer idade, é recomendado o uso de corticóide (prednisona na dose de 1 a 2 mg/Kg durante 2 a 4 semanas) para as complicações inflamatórias (KOROLKOVAS, 2001). Um dos critérios de cura baseia na normalidade de repetidos exames dentro de um prazo de seis meses. A isoniazida deve ser mantida por dois anos, mesmo com curas clínicas e liquóricas comprovada (VERONESI, 1997).

Com o advento da antibioticoterapia e através de um efetivo sistema de combate à doença, houve, no passado um significativo decréscimo no número de tuberculosos doentes no Brasil. Atualmente esse número voltou a aumentar e estudos demonstram um aumento de resistência a drogas (BARCO, 2003). Porém, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, preconiza um tratamento padronizado (2RHZ/7RH) em relação a meningite tuberculosa:

- 2 RHZ – 1ª fase (2 meses): Rifampicina (R) – Isoniazida (H) – Pirazinamida (Z).
- 7RH – 2ª fase (4 meses): Rifampicina (R) – Isoniazida (H).

A 2RHZ / 7RH deve estar associada, em qualquer idade, nos casos de meningite tuberculosa a corticosteróides por um prazo de 2 a 4 meses (KOROLKOVAS, 2001).

6.1.3 Meningite Micótica

Antes do tratamento de qualquer infecção que se julgue ser de origem fúngica, deve-se identificar o agente etiológico, porque os antifúngicos são geralmente inativos contra bactérias e muitos têm espectro de ação estreito (KOROLKOVAS, 2001).

Atualmente a micose que aparece com maior frequência é a criptococose, por ser uma infecção oportunista em pessoas com AIDS (FERNANDES et al., 2000).

A terapêutica utilizada é a utilização da anfotericina B com ou sem associação da flucitosina (KOLOLKOVAS, 2001).

Bennett & Plum (1996), relatam que a flucitosina apresenta a desvantagem, quando associada, devido aos efeitos colaterais. Pacientes com doenças leve use-se o fluconazol, cetoconazol ou itraconazol.

6.1.4 Meningite Viral

Os agentes relacionados as encefalites virais agudas são: HSV-1 e HSV-2 (este no recém-nascido), raiva, arbovírus entorovírus, HIV (que agudamente, na fase de soroconversão pode gerar quadro encefalítico justo e de bom prognóstico), caxumba, Epstein-Barr e *Herpesvirus simiae*. Devido ao fato de certos agentes virais como HSV serem passivos de tratamento específico, é fundamental tentar definir se estamos frente a encefalite herpética ou não. Neste ponto o dilema da realização de biópsia cerebral deve ser focado (MACHADO et al., 1996).

Com exceção do aciclovir para encefalite herpética, não temos medicações com eficácia totalmente garantida em outras encefalites virais. De tal forma que o atendimento geral do paciente é fundamental:

- manutenção do bom estado nutricional e de hidratação, com monitorização do perfil hidroeletrólítico e da função renal;
- não é necessário isolamento, a não ser que o paciente tenha doença exantemática. São necessários cuidados com fluídos corporais e excreções.
- quando o paciente apresenta rebaixamento do nível de consciência, deve ser colocado em Unidade de Terapia Intensiva, sendo eventualmente

necessário suporte ventilatório.

- na vigência de crises convulsivas, anti-convulsivantes devem ser administrados. Relata-se a preferência à Difenilhidantoína e no caso da encefalite herpética, eventualmente distúrbios de comportamento podem lembrar crises parciais complexas. Na dúvida, o paciente deve ser tratado com anticonvulsivantes.
- na vigência de hipertensão intracraniana o paciente deve ser intubado, hiperventilado no sentido de se manter a pCO₂ em níveis de 25 a 30 mm Hg, fluídos podem ser eventualmente restritos e manitol pode ser administrado, no sentido de manter a osmolaridade sérica em torno de 300 a 310 mOsm/L. O uso de corticóide é controverso, porém utilizamos nessas situações dexametasona.

6.1.5 Meningite Parasitária

Dentre as doenças inflamatórias crônicas do Sistema Nervoso Central causadas por parasitas a neurocisticercose continua a se destacar em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

A terapêutica utilizada no tratamento da neurocisticercose são as drogas parasiticidas e os anti-inflamatórios, esteróides e não esteróides, estes com menores efeitos colaterais do que aqueles.

Machado et al. (1996), relata trabalhos em que o nível sérico da droga “Praziquantel” diminui o uso de corticóides ao passo que o nível sérico do Albendazol aumenta com o seu uso. As drogas parasiticidas mais utilizadas são o Praziquantel e Albendazol enquanto que as drogas anti-inflamatórias melhores utilizadas são a dexametasona e dexaclorfeniramina.

Das drogas parasiticidas o Albendazol é atualmente o mais utilizado, alguns trabalhos mostrando ser mais eficaz que o Praziquantel e apresentar menor

incidência de efeitos colaterais; tem como vantagens adicionais ter menor custo e requerer menor tempo de tratamento (MACHADO et al., 1996).

As drogas parasiticidas atualmente disponíveis apresentam algumas limitações:

- têm ação efetiva apenas sobre vesículas localizadas no parênquima nervoso.
- a eliminação dos parasitas pode ocorrer independentemente da utilização de tratamento parasiticida.

Os medicamentos anti-inflamatórios devem ser utilizados na fase em que há inflamação após o início da degeneração dos parasitas. A dexametasona mostra-se mais útil nas formas agudas da neurocisticercose ao passo que a dexaclorferinamina é mais indicada nas formas crônicas.

Atualmente os critérios de indicação terapêutica específica são mais restritos:

- as manifestações clínicas são as mais importantes na indicação do tratamento de neurocisticercose; pacientes assintomáticos jamais deverão ser tratados mesmo que apareçam alterações ao exame de imagem realizado no curso de investigação de outras patologias.
- a terapêutica com Albendazol ou Praziquantel estão indicada apenas nos pacientes sintomáticos apresentando cistos múltiplos, viáveis em topografia encefálica intraparenquimatosa.
- cistos com evidência de degeneração não devem ser tratados com drogas parasiticidas.
- drogas anti-inflamatórias devem ser utilizadas em pacientes com alterações de imagem ou do LCR desde que sintomáticos.
- melhor tratamento da neurocisticercose é a profilaxia da teníase/cisticercose.

6.1.6 Neurosífilis

Segundo Wyngaarden et al. (1993), o *T.Pallidum* é altamente sensível a penicilina sendo inibido por menos de 0,01 µg de penicilina G. Uma vez que a divisão dos treponemas é lenta e a penicilina só atua nas células em divisão, é necessário que os níveis séricos de penicilina sejam mantidos durante muitos dias. O autor também relata estudos em que há maior necessidade de medicação à medida que a infecção se prolonga.

6.2 Tratamento Adjuvante

O processo inflamatório parece ser o fator mais importante relacionado às altas morbidade e mortalidade das meningites bacterianas agudas. Estudos clínicos tem procurado avaliar a utilidade dos corticosteróides na diminuição das sequelas neurosensoriais e da mortalidade em meningite bacteriana agudas, especialmente causadas por hemófilos e pneumococo (MACHADO et al., 1996).

Dados da literatura dão suporte ao uso de dexametasona no tratamento adjuvante da meningite por *Haemophilus influenzae*. Sugerem, ainda, o seu benefício nas meningites por *S. pneumoniae* e nos pacientes com comprometimento do nível de consciência, edema cerebral e/ou hipertensão intracraniana.

O mesmo autor ainda relata estudos em que a dexametaxona obteve a superioridade quando comparadas a pentoxifilina (reductor da viscosidade sangüínea) e a anticorpos monoclonais (IB4).

7 Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia, quando indicada, deve ser iniciada o mais precocemente

possível, de preferência nas primeiras 24 horas, pois a chance de um indivíduo evoluir com doença invasiva é maior nos primeiros cinco dias após a infecção. A eficácia da quimioprofilaxia, quando feita adequadamente, é de 90 a 95%. Portanto, mesmo os contactantes que recebem a quimioprofilaxia podem vir a adoecer e devem estar alerta para o aparecimento dos primeiros sintomas, pois o retardo no início do tratamento implica em maior letalidade.

Quando confirmado o diagnóstico de meningite meningocócica, as autoridades de saúde pública devem ser notificadas rapidamente pelo médico, para que possa ser elaborado um programa profilático.

Cabe aos serviços de vigilância epidemiológica, a identificação precoce de surtos e epidemias e a definição da população alvo para a vacinação.

Mesmo durante epidemias ou surtos, a quimioprofilaxia é recomendada apenas para os contactantes próximos:

- pessoas que residem no mesmo domicílio do doente;
- indivíduos que compartilham o dormitório com o doente nos últimos 7 dias;
- contactantes de creches e jardim de infância (professores e crianças) que dividem a mesma sala;
- todas as pessoas que tiveram contato com a saliva do doente nos últimos 7 dias (beijar, compartilhar alimentos e bebidas, grupo de crianças que brincam juntas, dividir a mesma escoava de dentes);
- profissionais da área da saúde que realizaram procedimentos (entubação orotraqueal, exame de fundo de olho, passagem de cateter nasogástrico) sem utilização de material de proteção adequado (máscara cirúrgica e luvas);
- por ocasião da alta hospitalar, para aqueles pacientes que possuam, entre seus contatos domiciliares, crianças menores de 48 meses de idade sem vacinação ou com esquema incompleto;

- em crianças com o esquema vacinal completo - não fazer a quimioprofilaxia.

A aplicação da Rifampicina deve ser feita somente nos casos de doença meningocócica e meningite por *Haemophilus influenzae* (BRASIL, 1998).

O tratamento profilático em relação a meningoencefalite tuberculosa, principalmente em crianças de zero a quatro anos de idade conforme preconiza a Divisão Nacional de Tuberculose é a vacinação BCG (VERONESI, 1997).

8 Vacinação

A maioria das vacinas disponíveis contra a doença meningocócica é constituída por antígenos polissacarídicos da capsula da bactéria e confere proteção por tempo limitado (cerca de três anos) e exclusivamente para os grupos contidos na vacina, com reduzida eficácia em crianças de baixa idade (particularmente abaixo de dois anos).

Gaspari (2000), relata a discussão das vacinas meningocócicas que foram desenvolvidas no decorrer dos últimos dez anos, entre elas: as vacinas baseadas em antígenos polissacarídicos, vacinas conjugadas a polissacarídeos, vacinas polissacarídicas, vacinas não capsulares, vacinas com proteínas de membrana externa purificadas, vacinas com vesículas da membrana externa bacteriana. O mesmo autor ainda relata a existência de estudos utilizando vacinas com antígenos de membrana externa do sorogrupo B e vacinas utilizando vesículas multivalentes de membrana externa bacteriana.

As vacinas mais frequentemente empregadas são as vacinas bivalentes (A+C), a tetravalente (A+C+Y+W135) e, nos de menores de dois anos, a monovalente A. Para a meningite meningocócica B nenhuma vacina até então mostrou-se eficaz de forma enequívoca. Mais recentemente foi desenvolvida uma vacina conjugada para a meningite meningocócica C, com elevada eficácia, proteção prolongada e boa resposta em menores de um ano. Alguns países desenvolvidos, como a Inglaterra, já

adotaram esta vacina de forma rotineira no calendário vacinal infantil.

No Brasil, as vacinas antimeningocócicas estão disponíveis na Rede Pública apenas em situações de surto e epidemias. A vacina conjugada (C) está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) exclusivamente para pessoas a partir dos dois meses de idade e que tenham doenças ou condições de base que impliquem em um menor risco de doença meningocócica (asplenia congênita ou adquirida, esplenectomia, deficiência de complemento, anemia falciforme e talassemia). Na rede privada, podem ser encontradas as vacinas bivalentes (A+C) e a conjugada (C). A vacina tetravalente ainda não tem registro no país.

Os viajantes que se dirigem para áreas hiperendêmicas de doença meningocócica, como o “cinturão da meningite na África”, devem ser vacinados, de preferência, com a vacina tetravalente (A+C+Y+W135) pelo menos 14 dias antes de viajar (CASTINEIROS et al.,2004).

IV - MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consta de uma pesquisa do tipo descritiva exploratória com abordagem quali-quantitativa.

Foi realizada durante o curso de especialização em Laboratório Clínico, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) – RS. Para a realização deste estudo foram analisadas as fichas dos SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação (em anexo), somente de pessoas acometidas e que residem na cidade de Santa Maria – RS. O SINAN foi desenvolvido entre 1990 e 1993, para tentar sanar as dificuldades do Sistema de Notificação no país e seu objetivo é facilitar a formulação e avaliação das políticas, planos e programas de saúde, subsidiando a melhoria da situação da saúde da população. Essa pesquisa foi realizada pelo autor do trabalho no setor de Vigilância Epidemiológica junto à 4ª Coordenadoria Regional de Saúde (4ª CRS) na cidade de Santa Maria – RS, no período compreendido entre 19 de novembro de 2004 a 27 de janeiro de 2005 durante o turno da tarde.

O objetivo da mesma foi traçar o perfil epidemiológico da meningite em Santa Maria fazendo um comparativo dos anos de 2002, 2003 e 2004. Foram analisados dados referentes ao sexo, a idade, a evolução dos casos de meningites, os tipos de meningites e seus patógenos associados ao número de casos confirmados. Todas as pessoas acometidas foram internadas em hospitais públicos ou privados.

A coleta de dados, das fichas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, foi realizada mediante a autorização do responsável pelo setor de vigilância epidemiológica de Santa Maria – RS.

Ao final, foram incluídos no estudo e submetidos a análise um total de 81 (oitenta e um) casos confirmados, sendo 26 ocorridos em 2002, 31 em 2003 e 24 no ano de 2004, em pacientes com faixa etária de 2 dias a 73 anos. Os dados obtidos foram agrupados, analisados e discutidos, sendo posteriormente tabelados estatisticamente.

V - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a realização do curso de especialização em Laboratório Clínico, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) – RS, foi realizado um trabalho de pesquisa, onde foram observados e coletados dados, no período compreendido entre 19 de novembro de 2004 a 27 de janeiro de 2005, nas fichas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação dos anos de 2002, 2003 e 2004 de pessoas residentes na cidade de Santa Maria – RS, e que foram acometidas de meningites, tendo por finalidade traçar o perfil epidemiológico desta patologia.

Os resultados dos dados obtidos foram analisados e dispostos em gráficos e figuras comparativas:

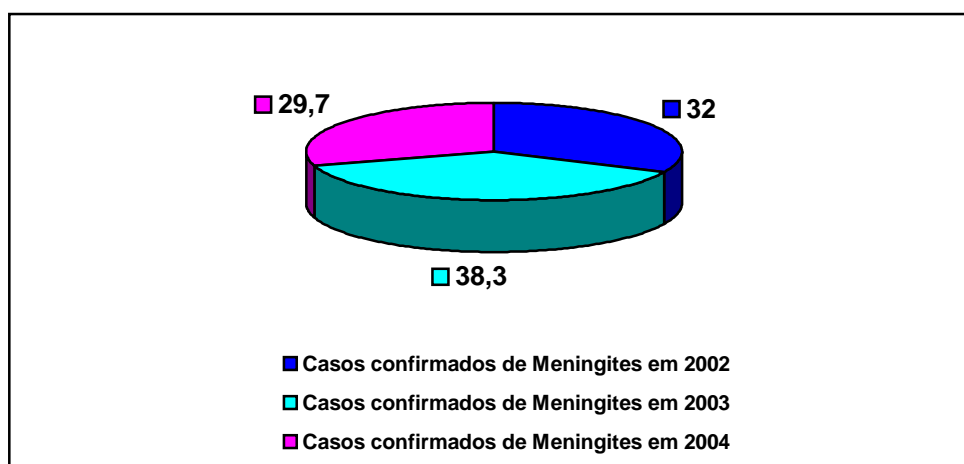


FIGURA 1: percentual de casos confirmados de meningites nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.

A Figura 1 expressa o percentual de casos confirmados de meningites, no período compreendido entre os anos de 2002 a 2004, onde foram registrados 81 casos sendo destes 26 (32%) em 2002, 31 (38,3%) em 2003 e 24 (29,7%) em 2004.

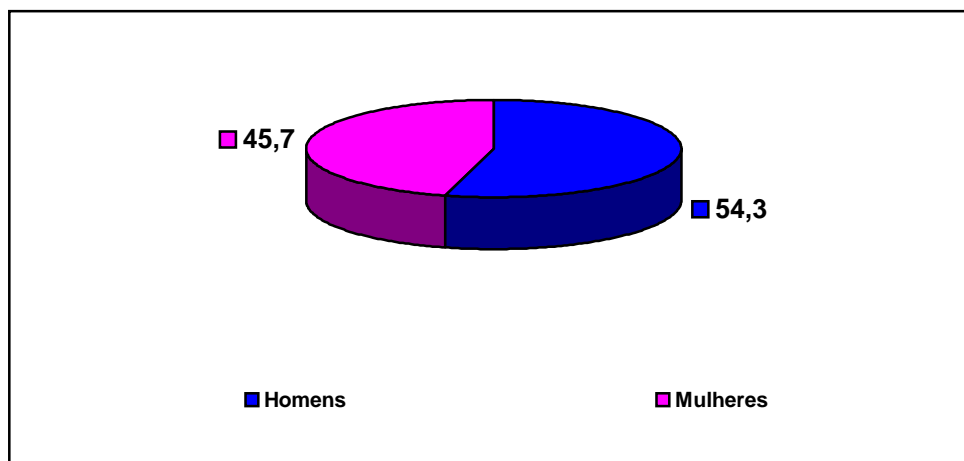


FIGURA 2: percentual entre homens e mulheres acometidos pela meningite na cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.

A Figura 2 representa o percentual de valores absolutos entre homens e mulheres acometidos pela meningite, no período de 2002 a 2004, na cidade de Santa Maria – RS. Os homens, nesse período, foram mais acometidos com 44 casos (54,3%) dos 81 casos confirmados.

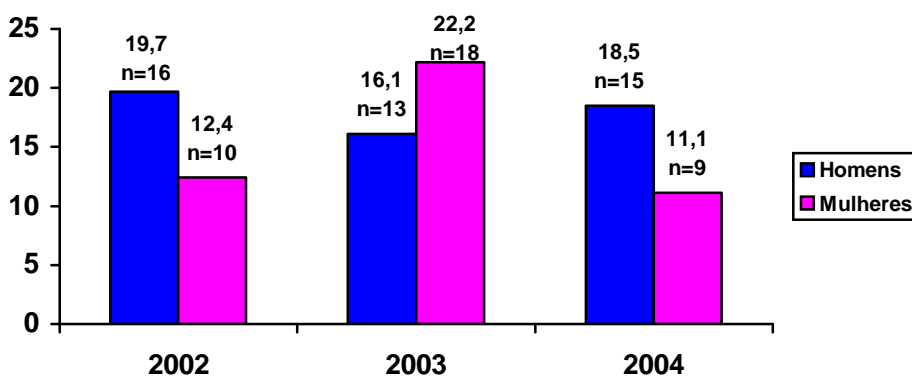


FIGURA 3: percentual dos casos confirmados de meningites entre homens e mulheres nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.

A Figura 3 demonstra haver uma alternância entre homens e mulheres acometidas pela meningite nos anos de 2002, 2003 e 2004. Da análise geral em relação ao sexo, houve pouca oscilação nos três anos, sustentando a idéia de Reis et. al (1980) que diz haver incidência em proporções semelhantes nos dois sexos.

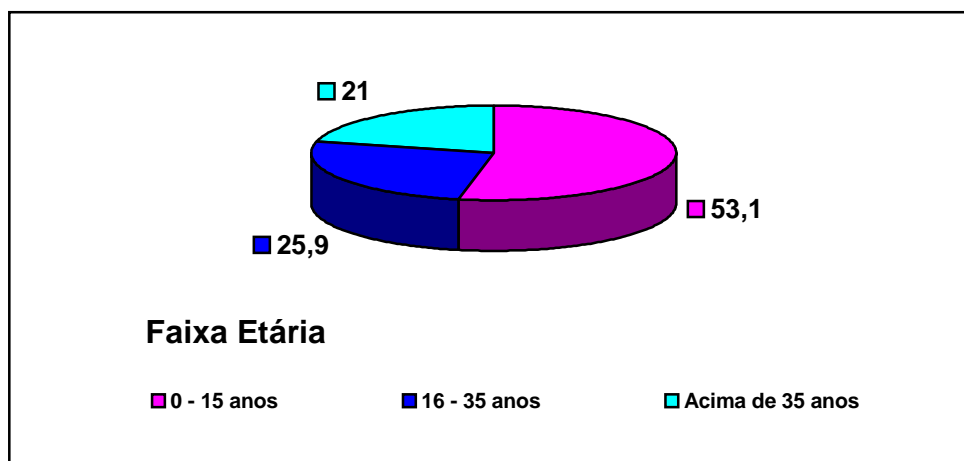


FIGURA 4: percentual de faixa etária de pessoas acometidas pela meningite na cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.

A Figura 4 demonstra que dos 81 casos de meningites ocorridos em Santa Maria – RS, no período de 2002 a 2004, a faixa etária entre 2 dias e 15 anos foi o mais acometida pela doença. Este resultado justifica a afirmação de Reis et. al (1980) que relata a meningite um problema fundamentalmente de pediatria, pois um número preponderante de casos ocorre até os dez anos de idade.

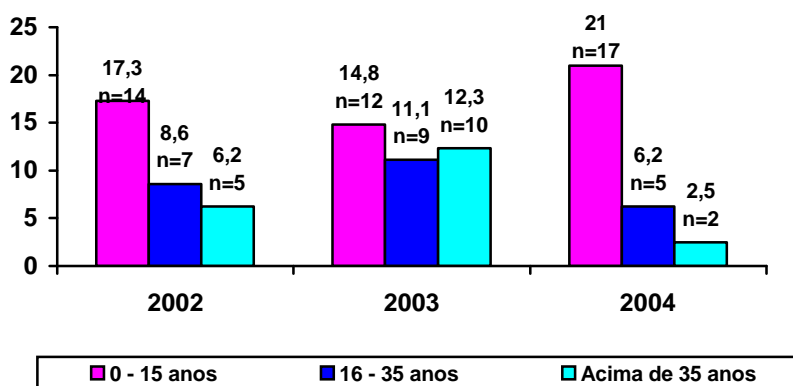


FIGURA 5: percentual de faixa etária de pessoas acometidas pela meningite nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.

A Figura 5 ratifica a análise da anterior (figura 4) onde observa-se o predomínio da faixa etária entre 0 e 15 anos, nos três anos analisados.

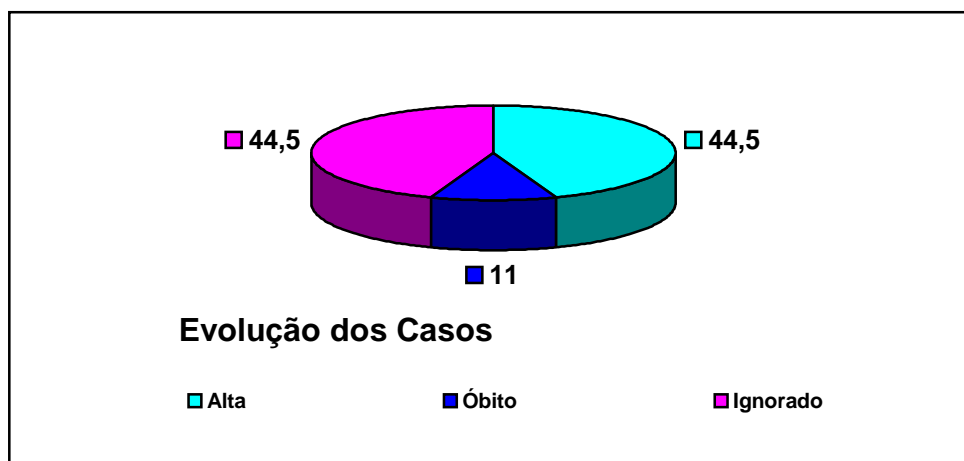


FIGURA 6: percentual da evolução dos casos confirmados de meningites em pessoas da cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.

A Figura 6 representa o percentual absoluto da evolução dos casos de meningites no período de 2002 a 2004, na cidade de Santa Maria – RS. Dos 81 casos, as pessoas que obtiveram alta apresentaram 36 (44,5%) dos casos enquanto que as pessoas que foram a óbito e ignoradas apresentaram respectivamente 9 (11%) e 36 (44,5%) dos casos.

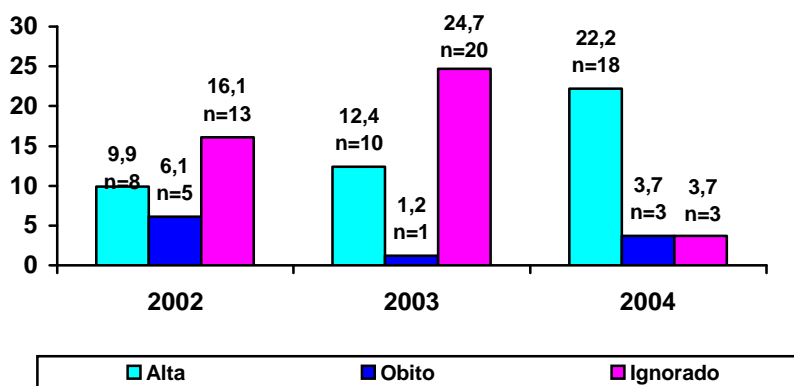


FIGURA 7: percentual da evolução dos casos confirmados de pessoas acometidas pela meningite nos anos de 2002, 2003 e 2004 na cidade de Santa Maria – RS.

Com relação a Figura 7 pode-se observar que no decorrer dos três anos houve um aumento no número de altas, em pessoas acometidas pela meningite.

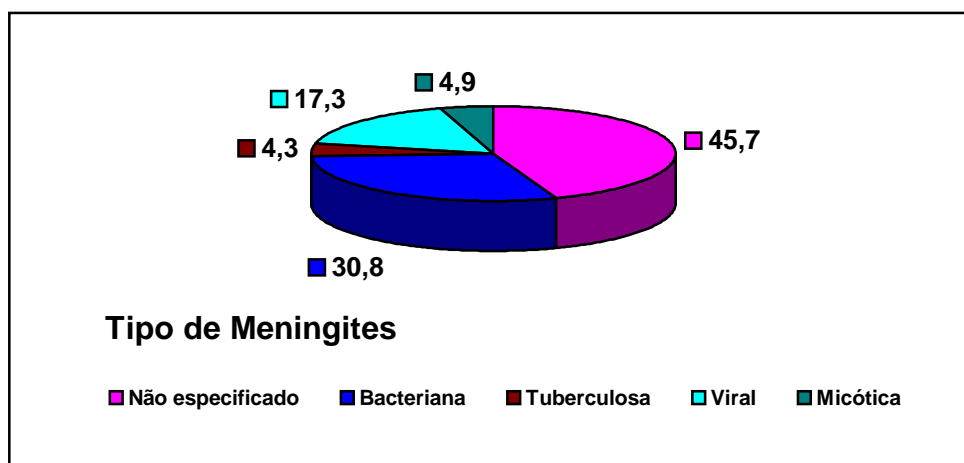


FIGURA 8: percentual dos tipos de meningites que acometeram a população da cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.

A Figura 8 expressa que a meningite não especificada predominou no período de 2002 a 2004 com 37 casos (45,7%); porém, dos tipos de meningites especificadas, a meningite bacteriana teve o predomínio com 25 casos (30,8%) seguida da meningite viral com 14 casos (17,3%). Convém salientar que muitos pacientes são tratados como casos confirmados apenas pelos sintomas, sem que se tenha o resultado confirmatório da cultura; devido a isso, estes são classificados pelas fichas do SINAN como casos de meningites não especificadas.

TABELA 1: percentual dos tipos de meningites que acometeram a população de Santa Maria – RS nos anos de 2002, 2003 e 2004.

| TIPOS DE MENINGITES | 2002 | | 2003 | | 2004 | | TOTAL | |
|---------------------|------|------|------|-----|------|-----|-------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Bacteriana | 10 | 12,4 | 8 | 9,8 | 7 | 8,6 | 25 | 30,8 |

| | | | | | | | | |
|------------------|----|------|----|------|----|------|----|------|
| Viral | 2 | 2,5 | 7 | 8,6 | 5 | 6,2 | 14 | 17,3 |
| Micótica | 2 | 2,45 | 2 | 2,45 | - | - | 4 | 4,9 |
| Tuberculosa | - | - | 1 | 1,3 | - | - | 1 | 1,3 |
| Não especificada | 12 | 14,8 | 13 | 16,1 | 12 | 14,8 | 37 | 45,7 |

A Tabela 1 demonstra que apesar da meningite bacteriana, das específicas predominar, houve uma diminuição no número de casos nos anos analisados.

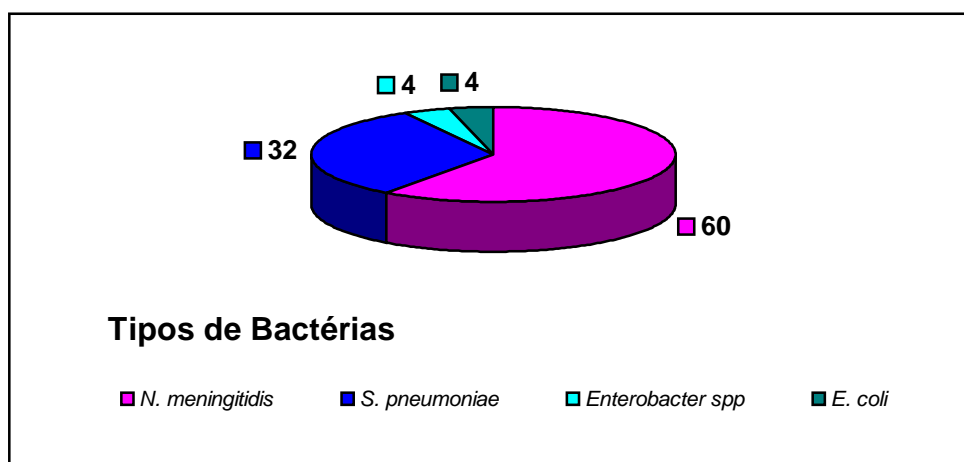


FIGURA 9: percentual dos tipos de bactérias, das meningites bacterianas, que acometeram a população de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.

Em relação a Figura 9 foram excluídos todos os casos em que não foram identificados o agente bacteriano, levando em consideração apenas os identificados. A Figura 9 expressa o predomínio da *N. meningitidis*, das meningites bacterianas, com 15 casos (60%), seguidos da *S. pneumoniae* com 8 casos (32%). A *E. coli* e *Enterobacter spp* apresentaram 1 caso cada (4%).

TABELA 2: percentual dos tipos de bactérias, das meningites bacterianas, que acometeram a população de Santa Maria – RS nos anos de 2002, 2003 e 2004.

| MENINGITE BACTERIANA | 2002 | | 2003 | | 2004 | | TOTAL | |
|---------------------------------|------|-----|------|-----|------|-----|-------|-----|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 8 | 32 | 3 | 12 | 4 | 16 | 15 | 60 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1 | 4 | 5 | 20 | 2 | 8 | 8 | 32 |
| <i>Enterobacter spp</i> | 1 | 4 | - | - | - | - | 1 | 4 |
| <i>Escherichia coli</i> | - | - | - | - | 1 | 4 | 1 | 4 |

A Tabela 2 mostra que apesar da *N. meningitidis* ter um predomínio no período de 2002 a 2004, no ano de 2003 o *S. pneumoniae* predominou com 5 casos (20%). Segundo Veronesi (1997), as três bactérias mais frequentes (mais de 90% dos casos) são *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae*. Conforme a tabela 2, a idéia do autor é sustentada somente nos dois primeiros agentes, pois o *H. influenzae* não apresentou nenhum caso nos três anos analisados. Isso pode ser observado devido a implantação da vacina na década de 90, onde no Rio Grande do Sul houve uma redução de 89% dos casos (KMETZSCH, 2003). Apesar da *Neisseria meningitidis* predominar na pesquisa, a meningite provocada pelo *Streptococcus pneumoniae* continua sendo a grande causa de preocupação para os clínicos, pois carrega uma mortalidade mais alta, entre 19 e 26% dos casos (MACHADO, 1996).

TABELA 3: percentual dos agentes etiológicos que ocasionaram a meningite viral, micótica e tuberculosa na população da cidade de Santa Maria – RS nos anos de 2002, 2003 e 2004.

| DADOS | 2002 | | 2003 | | 2004 | | TOTAL | |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|-----|-------|------|
| | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) | (n) | (%) |
| MENINGITE VIRAL | | | | | | | | |
| Não especificada | 2 | 2,4 | 7 | 8,6 | 5 | 6,2 | 14 | 17,3 |
| MENINGITE MICÓTICA | | | | | | | | |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 2 | 2,45 | 2 | 2,45 | - | - | 4 | 4,9 |
| MENINGITE TUBERCULOSA | | | | | | | | |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | - | - | 1 | 1,3 | - | - | 1 | 1,3 |

Conforme os dados da Tabela 3 podemos verificar que a meningite viral não especificada apresentou, no geral, um maior número de casos (14), em relação a meningite micótica e tuberculosa, sendo 50% (n=7, 8,6%) desses casos no ano de 2003. Quanto aos casos de meningite micótica, todos estão relacionados a pessoas com HIV. Devido ao imunocomprometimento destes pacientes, na meningite micótica associados ao HIV, a taxa de mortalidade supera os 30% (WINGAARDEN, 1993).

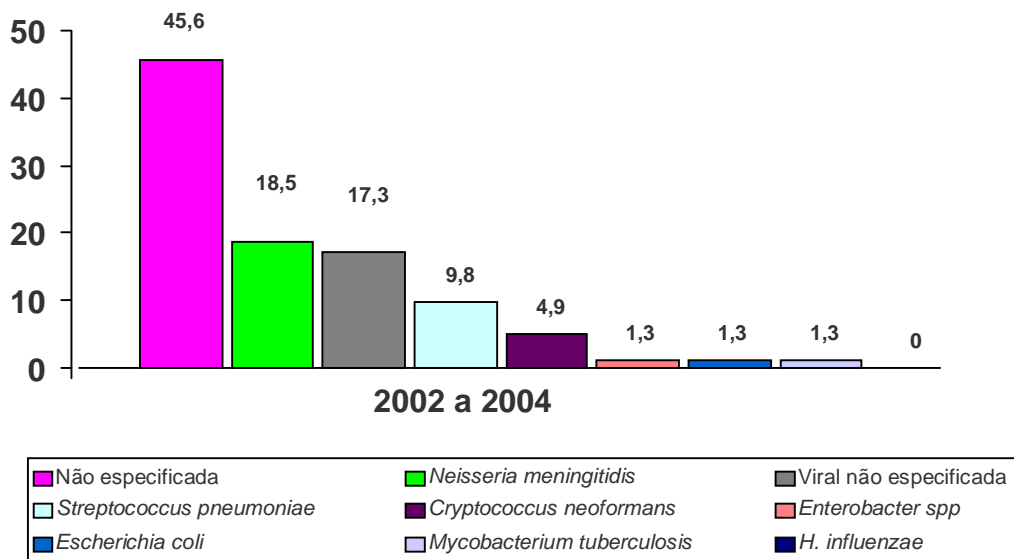


FIGURA 10: percentual dos agentes etiológicos causadores de meningites na cidade de Santa Maria – RS no período de 2002 a 2004.

Podemos observar que nesse período de 2002 a 2004 a não especificada apresentou o maior número de casos, sendo 37 (45,6%) dos 81 ocorridos, seguidos da *N. meningitidis* 15 (18,5%), que não apresentou oscilação da etiologia meningocócica, pois na década de 90 foram identificados em torno de 28.000 casos anuais no Brasil, correspondendo à 18% (BRASIL, 2005).

VI - CONCLUSÃO

Conforme os objetivos do trabalho obtivemos as seguintes conclusões:

Os homens tiveram um predomínio (54,3%) nos casos de meningites, no período de 2002 a 2004 na cidade de Santa Maria- RS; porém o sexo não demonstrou influência, pois no ano de 2003 as mulheres foram mais afetadas pela meningites (22,2%) em relação aos homens (16,1%).

A faixa etária entre zero e 15 anos predominou (53,1%) em pacientes acometidos pela meningites, nos três anos analisados.

A evolução dos casos, expressou um aumento progressivo dos pacientes que obtiveram alta, nos anos analisados, chegando a um percentual de 44,5% dos casos.

Dentre os tipos de meningites ocorridos no mesmo período, a meningite não especificada apresentou um predomínio (45,7%) seguida da meningite bacteriana (30,8%), sendo que desta o agente etiológico que predominou foi a *Neisseria meningitidis* (18,5%).

Em relação aos casos ocorridos de meningites virais (17,3%) o agente etiológico não foi especificado. Já na meningite micótica (4,9%), todos os casos foram acometidos pelo *Cryptococcus neoformans* e estão relacionados a pessoas portadores do HIV, demonstrando conforme a literatura ser uma doença oportunista em imunossuprimidos.

A meningite tuberculosa foi a que obteve o menor número dentre os casos, sendo destes acometido pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis*.

A pesar do avanço tecnológico a meningite continua sendo um grave problema em saúde pública em todos os continentes. A meningite bacteriana é uma das que se destacam acometendo a população. A grande dificuldade para se chegar a uma vacina definitiva e específica pode ser atribuída a grande capacidade que a bactéria tem de escapar dos mecanismos de defesa do sistema imune, além de falta de um modelo que permita estudar principalmente a infecção meningocócica.

Na elucidação da patologia, o estudo consiste desde a sintomatologia do paciente até o diagnóstico preciso, por meio da identificação do agente etiológico e suas características, através das diversas provas laboratoriais que são usadas como suporte de auxílio ao profissional. No diagnóstico das meningites exames laboratoriais com maior sensibilidade e especificidade estão sendo usadas com maior frequência, a exemplo das técnicas de biologia molecular.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALKIMIN, M.G.A; BARBOSA, S.F.C; LANDGRAF, I.M; MELLES, C.E.A. **Eficiência da Aglutinação do Látex no Diagnóstico das Meningites Bacteriana.** Laes & Haes. São Paulo, n. 112, p.110-166, 1998.

ALVES,S.H; et al. **Principais Metodologias para o Diagnóstico Laboratorial da Tuberculose: a importância da enzima adenosina deaminase (ADA).** Laes &haes. São Paulo, n.90, p.58-65, 1994.

ANDRADE FILHO, A.S.A; PEREIRA, S.L.A ; SANTOS, P.L. **Abordagem Diagnóstica da Neurocisticercose.** Disponível em: <<http://www.unifesp.br/dpi/pobler/ppm/atu4-02.htm>>. Acesso: 20 fev. 2005.

ANDRIOLO, A. **Marcadores Tumoraes.** Laes & Haes. São Paulo, n. 135, p. 134-142, 1999.

BAILEY, S. **Manual de Diagnóstico Microbiológico.** Rio de Janeiro: Panamericana, 1992.

BARCO,P, CARDOSO, R.F. **Tuberculose e Resistência a Drogas.** Laes & Haes. São Paulo, n.141, p.130-144, 2003.

BENNETT,J.C.;PLUM, F. **Cecil: Tratado de Medicina Interna.** 20 ed. Vol 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde:** Guia Brasileiro de vigilância Epidemiológica, 1998.

BRASIL. **Ministério da educação. Fundação Nacional de Saúde.** Disponível em: <http://www.funasa.gov.br>. Acesso em: 02 Jun. 2005

BRUNNER & SUDDARTH. **Tratado de Enfermagem Médico Cirúrgico**. 9 ed. vol. 1 e 4. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

BURTIS, C.A; ASHWOOD, E.R. **Tietz - Fundamentos de Química Clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

CASTINEIRAS, T.M.P.P.; PEDRO, L.G.F; MARTINS, F.S.V. **Doença Meningocócica: meningite e meningococemia**. Disponível em: <<http://www.cives.urfrj.br/informação/dm/dm-htm>>. Acesso em: 25 Jan. 2005

CHUN,C.H; et al. **Brain abscess: A study of 45 consecutive cases**. Medicina 65: 415, 1986.

DURAND,M.L. et al. **Acute bacterial meningitis in adults: Review of 493 episodes**. N. Enge. J. Med. 328 : 21, 1993.

FARHAT. V.K; et al. **Infectologia Pediátrica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1993.

FERNANDES, O.F.L; et al. **Cryptococcus neoformans var gattii Isolados em Pacientes com AIDS no Estado de Goiás**. Newslab. São Paulo, n.43, p. 122-126, 2000.

FERREIRA, A.W; ÁVILA,S.L. **Diagnóstico Laboratorial**. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 1996.

FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2002.

FRANS, A.R; et al. **Redução da Terapia Antibiótica Desnecessária em Crianças Recém-Nascidas Usando Interleucina 8 e Proteína C-reativa como Marcadores de Infecções Bacterianas**. Laes & Haes. São Paulo , n.123, p.110-130, 2000.

GASPARI, E.N. **Uma Visão Retrospectiva das Principais Vacinas para *Neisseria meningitides B***. Laes & Haes. São Paulo, n.122, p.130-154, 2000.

GOODMAN, A . G; et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

GUIMARÃES, R.X; CAMPOS GUERRA, C.C. **Clínica e Laboratório - interpretação clínica das provas laboratorias**. 4 ed. São Paulo; Sarvier, 1990.

GUYTOW, A .C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

HARRISON, T.R; et al. **Medicina Interna**, vol.1, 13 ed, Colonia Atlampa: Nova Editora Internacional, 1995.

HENRY, J.B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 19 ed. São Paulo: Manole, 1999.

INFETE MED. **Infecções Cerebrais em AIDS**, v.15, n.16, p.396-409, 1998.

KEPA, L; ADAMEK, B. **Evolution of tumor necrosis factor and C-reactive protein level determination in cerebrospinal fluid of meningitids and encephalitis**. Pol Merkeiruisz Lek, v.2, n.12, p.359-362, 1997.

KMETZSCH, C; et al. Meningites por Haemophilus influenzae b após a implantação da vacina específica. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 04 de Abr. de 2005.

KOROLKOVAS, A . **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

LOGIGIAN, E.L; et al. **Chronic neurologic manifestation of Lyme disease**. N. Engl. J. Med. 323 : 1438, 1990.

MACHADO, L.R.M; et al. **Neuroinfecção**. São Paulo: Clínica Neurológica HC/FMUSP, 1998.

MILLER, O; et al. **Laboratório Para o Clínico**. 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1997.

PICCHI, V; et al. **Isolamento e identificação de *Listeria spp*, em quartos dianteiros de bovinos desossados**. Disponível em: <<http://www.bichonline.com.br/artigos/ha0017/htm>>. Acesso em: 3 Fev. 2005.

REIS, J.B; BEI, A; FILHO, J.B.R. **Líquido Cefalorraquidiano**. São Paulo: Sarvier,

1980.

REQUEJO, H.I.Z. **Tuberculose e outras Bactérias**. Newslab. São Paulo, n.51, p.152-172, 2002.

_____, **Infecção Neonatal Precoce Causada por Estreptococos do Grupo B (*Streptococcus agalactiae*)**. Laes & Haes. São Paulo, n.149, p. 84-110, 2004.

ROBBINS, C.K. **Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

ROOS, K.L; TUNKEL. A.R; SCHELD, W.M. **Acute bacterial meningitides in children and adults**. In Scheld WM, Whittey RJ, Durack DT(eds). Infections of the central nervous system. New York; Raven Press, 1991.

STRASINGER,S.K. **Uroanálise e Fluídos Biológicos**. 3 ed. São Paulo: Premier, 1998.

WARREN, L; JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunológica**. 4 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

WINGAARDEN, J.B; SMITH, L.H; BENNETT, J.C. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**, v.2, 19 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

VAZ, A .J. **Cisticercose Humana**. Laes & Haes. São Paulo, n.119, p. 126-140, 1999.

_____. **Marcadores Tumorais e Eletroquimiluminescência**. Newslab. São Paulo, n.47, p.168-169, 2001.

VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997.

YOUNG, H. AKTAS, G; PHIL, A.M.M. **Enzimaíunoensaio Enzywell Recombinante para o Diagnóstico Sorológico da Sífilis**. Laes & Haes. São Paulo, n.136, p.162-172, 2002.

ANEXOS

ANEXOS (Frente da Ficha)

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|
| Dados Gerais | 1 Tipo de Notificação 2- Individual | | 2 Data da Notificação | | | |
| | 3 Município de Notificação | | Código (IBGE) | | | |
| | 4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) | | Código | | | |
| Dados do Caso | 5 Agravado MENINGITE | | Código (CID10) G 0 3 9 | 6 Data dos Primeiros Sintomas | | |
| | 7 Nome do Paciente | | 8 Data de Nascimento | | | |
| | 9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos | 10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado | 11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Preta 5-Indígena 9-Ignorado | 12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6-Não se aplica 9-Ignorado | | |
| | 13 Número do Cartão SUS | | 14 Nome da mãe | | | |
| Dados de Residência | 15 Logradouro (rua, avenida,...) | | Código | 16 Número | | |
| | 17 Complemento (apto., casa, ...) | | 18 Ponto de Referência | | | |
| | 20 Município de Residência | | Código (IBGE) | 19 UF | | |
| | 21 Bairro | | Código (IBGE) | 22 CEP | | |
| | 23 (DDD) Telefone | | 24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado | 25 País (se residente fora do Brasil) Código | | |
| | Dados Complementares do Caso | | | | | |
| Antecedentes Epidemiológicos | 26 Data da Investigação | | 27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica | | | |
| | 28 Vacinação | | Nº Doses | Data da Última Dose | Nº Doses | |
| | 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | <input type="checkbox"/> Contra B/C <input type="checkbox"/> Contra A <input type="checkbox"/> Contra C <input type="checkbox"/> Contra A/C <input type="checkbox"/> BCG | <input type="checkbox"/> Tríplice Viral <input type="checkbox"/> Hemófilos <input type="checkbox"/> Pneumococo <input type="checkbox"/> Sarampo <input type="checkbox"/> Outra | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | 29 Doenças Preexistentes 1 - Não 2 - AIDS/HIV + 3 - Doenças Imunodepressoras 4 - IRA 5 - Tuberculose 6 - Traumatismo 7 - Infecção Hospitalar 8 - Outro 9 - Ignorado | | | | | |
| | 30 Contato Compatível com Caso de Meningite 1 - Domicílio 2 - Vizinhança 3 - Trabalho 4 - Creche/Escola 5 - Posto de Saúde/Hospital 6 - Outro Estado/Município 7 - Outro 8 - Sem História de Contato 9 - Ignorado | | | | | |
| | 31 Nome do Contato | | 32 (DDD) Telefone | | | |
| 33 Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc) | | 34 Caso Secundário 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | | | |
| Dados Clínicos | 35 Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Cefaléia <input type="checkbox"/> Vômitos <input type="checkbox"/> Rigidez de Nuca <input type="checkbox"/> Abaulamento de Fontanela Coma | | <input type="checkbox"/> Petequias/Sufusões Hemorrágicas <input type="checkbox"/> Outras | | | | |
| <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> convulsões <input type="checkbox"/> Kernig/Brudzinski | | | | | | |
| Atendimento | 36 Ocorreu Hospitalização 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | 37 Data da Internação | | | |
| | 40 Nome do Hospital | | 38 UF | 39 Município do Hospital | | |
| | 41 Endereço do Hospital | | 42 (DDD) Telefone | | | |

Meningite

CENEPI 29/07/02

(Verso da Ficha)

| Dados do Laboratório | 43 Punção Lombar <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | 44 Data da Punção _____ | | 45 Aspecto do Líquor 1 - Límpido 2 - Purulento 3 - Hemorrágico <input type="checkbox"/> 4 - Turvo 5 - Xantocrômico 6 - Outro 9 - Ignorado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|---|---|-----------------|---------|------|------------------------|-------------|----------|--|--|--|--|--|--------|--|--|--|--|--|-----------------|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|---------|--|--|--|--|--|-------|--|--|--|--|
| | 46 Realizou Citoquímica <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | 47 Se Afirmativo 1-Hemácias _____ mm ³ 2-Leucócitos _____ mm ³ 3-Monócitos _____ % 4-Neutrófilos _____ % 5-Eosinófilos _____ % 6-Linfócitos _____ % 7-Glicose _____ mg 8-Proteínas _____ mg 9-Cloreto _____ mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 48 Preencher com Resultado (nome completo - não abreviar). Consultar Tabela Anexa ao Manual para Digitação. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width:15%;">Exames</th> <th style="width:15%;">Bacterioscopias</th> <th style="width:15%;">Cultura</th> <th style="width:15%;">Cief</th> <th style="width:15%;">Aglutinação pelo Látex</th> <th style="width:15%;">Outro Exame</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Material</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Líquor</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lesão Petequial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sangue/Soro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Escarro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Outro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | Exames | Bacterioscopias | Cultura | Cief | Aglutinação pelo Látex | Outro Exame | Material | | | | | | Líquor | | | | | | Lesão Petequial | | | | | | Sangue/Soro | | | | | | Escarro | | | | | | Outro | | | | |
| Exames | Bacterioscopias | Cultura | Cief | Aglutinação pelo Látex | Outro Exame | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Material | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Líquor | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lesão Petequial | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sangue/Soro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Escarro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Outro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 49 Doença Meningocócica Sorogrupo _____ | | Sorotipo _____ | | Subtipo _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 50 Tipável 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado | | 51 Tipado 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tratamento | 52 Antibiótico Usado 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <input type="checkbox"/> Penicilina <input type="checkbox"/> Clorafenicol <input type="checkbox"/> Gentamicina <input type="checkbox"/> Tuberculostático <input type="checkbox"/> Ampicilina <input type="checkbox"/> Cefalosporina <input type="checkbox"/> Amicacina <input type="checkbox"/> Outras _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Médias de Controle | 53 Número de Comunicantes _____ | | 54 Realizada Quimioprofilaxia dos Comunicantes? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 55 Vacinação de Bloqueio 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | | 56 Qual a Vacina Utilizada 1 - A/C 2 - C 3 - B/C 4 - Hemófilos 5 - Pneumococo 6 - Outra _____ | | 57 Nº de Doses _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 58 Iniciais do Nome _____ | | Idade H-Horas D-Dias M-Meses A-Anos | Quimioprofilaxia 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | Tipo de Contato 1-Escolar 2-Profissional 3-Domiciliar | Antecedentes Vacinais Meningocócicos 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | Antecedentes Vacinais Anti-Hemofílicos 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conclusão | 59 Classificação Final <input type="checkbox"/> 1 - Confirmado 2 - Descartado | | 60 Se Confirmado, Especifique 1 - Meningococemia 2 - Meningite Meningocócica 3 - Meningite Meningocócica com Meningococemia 4 - Meningite Tuberculosa 5 - Meningite Bacteriana 6 - Meningite Não Especificada 7 - Meningite Viral 8 - Meningite de Outra Etiologia 9 - Meningite por Hemófilos 10 - Meningite por Pneumococos 11 - Meningite pós Vacinal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 61 Critério de Confirmação 1 - Cultura 2 - CIEF 3 - Ag. Latex 4 - Clínico 5 - Bacterioscopia 6 - Necrópsia 7 - Prova Terapêutica 8 - Vínculo Epidemiológico 9 - Citoquímica 10 - Outro 11 - At. Óbito 12 - PCR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 62 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | | 63 Evolução do Caso 1 - Alta 2 - Óbito 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | | 64 Data da Evolução _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 65 Se Alta, Teve Sequela 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> | | 66 Se Sim, Qual _____ | | 67 Data do Encerramento _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Observações: _____ _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigador | 68 Município/Unidade de Saúde _____ | | | | 69 Código da Unid. de Saúde _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 70 Nome _____ | | 71 Função _____ | | 72 Assinatura _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Meningite

CENEPI 29/07/02