

Carla Sofia Horta Martins

# **Meningites Microbianas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

## Meningites Microbianas

Meningites Microbianas

Carla Sofia Horta Martins

# **Meningites Microbianas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Meningites Microbianas

Carla Sofia Horta Martins

# Meningites Microbianas

Monografia apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

(Carla Sofia Horta Martins)

Porto, 2013

## **RESUMO**

A meningite corresponde a uma inflamação das meninges causada, principalmente, por microrganismos patogénicos, tais como bactérias, vírus, fungos e parasitas.

O risco de contrair a doença é elevado nos primeiros anos de vida, baixo na idade escolar, voltando a aumentar na adolescência e início da idade adulta. Este risco também aumenta em indivíduos imunodeprimidos.

No passado, esta doença causava a morte da maioria dos pacientes ou deixava sequelas neurológicas nos pacientes que sobreviviam. Com o conhecimento mais profundo desta patologia, a evolução das técnicas de diagnóstico e o desenvolvimento dos antibióticos e vacinas, a taxa de mortalidade e as sequelas diminuíram, permitindo aos pacientes uma melhor qualidade de vida.

## **ABSTRACT**

Meningitis corresponds to an inflammation of the meninges, mainly caused by pathogenic microorganisms, such as bacteria, viruses, fungi and parasites.

The risk of contracting the disease is high in the early years of life, low at school age, increasing again in adolescence and early adulthood. This risk also increases in immunocompromised individuals.

In the past, this disease caused death of most patients or left neurological sequelae in patients who survived. With the deeper understanding of this pathology, the development of diagnostic techniques and the development of antibiotics and vaccines, the rate of mortality and sequelae decreased, allowing patients to a better quality of life.

## **AGRADECIMENTOS**

A conclusão da monografia marca mais uma etapa muito importante do meu percurso e, como tal, devo lembrar todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo.

Agradeço a todos os familiares e amigos pelo apoio e motivação constantes.

Realço o meu agradecimento para com o Professor Doutor João Carlos Sousa pela orientação, ajuda e incentivo prestados no aprofundar deste tema.

## ÍNDICE

I – INTRODUÇÃO .....	1
II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	2
2.1 – O Sistema Nervoso Central .....	2
2.2 – As Meninges .....	2
2.2.1 – Dura-máter .....	3
2.2.2 – Aracnoide .....	4
2.2.3 – Pia-máter .....	5
2.3 – Ventriculos Cerebrais .....	5
2.4 – Líquido Cefalorraquidiano .....	5
2.5 – Barreira Hemato-encefálica .....	8
III – MENINGITES MICROBIANAS .....	11
3.1 – Meningites Bacterianas .....	15
3.1.1 – Meningite por <i>Neisseria meningitidis</i> .....	18
3.1.2 – Meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> .....	21
3.1.3 – Meningite por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	24
3.1.4 – Meningite por <i>Listeria monocytogenes</i> .....	27
3.1.5 – Meningite por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	29
3.1.6 – Diagnóstico das Meningites Bacterianas .....	31
3.1.7 – Tratamento das Meningites Bacterianas .....	40
3.1.8 – Prognóstico das Meningites Bacterianas .....	41

3.1.9 – Prevenção das Meningites Bacterianas .....	42
3.2 – Meningites Virais .....	44
3.2.1 – Meningite por Enterovírus.....	45
3.2.2 – Meningite por <i>Herpes Simplex Vírus</i> .....	46
3.2.3 – Meningite por Vírus da parotidite .....	46
3.2.4 – Diagnóstico das Meningites Virais.....	47
3.2.5 – Tratamento das Meningites Virais.....	48
3.2.6 – Prognóstico das Meningites Virais .....	48
3.2.7 – Prevenção das Meningites Virais .....	48
3.3 – Meningites Fúngicas.....	49
3.3.1 – Meningite por <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	50
3.3.2 – Diagnóstico das Meningites Fúngicas .....	50
3.3.3 – Tratamento das Meningites Fúngicas .....	52
3.3.4 – Prognóstico das Meningites Fúngicas .....	53
3.3.5 – Prevenção das Meningites Fúngicas.....	53
3.4 – Meningites Parasitárias.....	54
3.4.1 – Meningite por <i>Angiostrongylus cantonensis</i> .....	54
3.4.2 – Meningoencefalite por <i>Naegleria fowleri</i> .....	54
3.4.3 – Diagnóstico das Meningites Parasitárias .....	54
3.4.4 – Tratamento das Meningites Parasitárias .....	55
3.4.5 – Prognóstico das Meningites Parasitárias .....	55
3.4.6 – Prevenção das Meningites Parasitárias.....	55

IV – CONCLUSÃO .....	56
V – BIBLIOGRAFIA .....	57

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – a) Meninges do encéfalo; b) Meninges da medula espinal .....	3
Figura 2 – Fluxo do líquido cefalorraquidiano .....	6
Figura 3 – Estrutura celular da barreira hemato-encefálica.....	9
Figura 4 – Punção lombar.....	14
Figura 5 – Mecanismos de passagem das bactérias através da BHE .....	17
Figura 6 – Estrutura de <i>Neisseria meningitidis</i> .....	19
Figura 7 – Mecanismo de patogênese de <i>N. meningitidis</i> .....	20
Figura 8 – Estrutura de <i>Haemophilus influenzae</i> .....	22
Figura 9 – Fatores de virulência de <i>S. pneumoniae</i> .....	24
Figura 10 – Mecanismo de patogênese de <i>S. pneumoniae</i> .....	26
Figura 11 – Representação esquemática do ciclo de infecção de <i>L. monocytogenes</i> .....	28
Figura 12 – Estrutura de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	30
Figura 13 – Sinais de irritação meníngea .....	31
Figura 14 – Coloração de Gram do LCR com diplococos Gram-negativos de <i>N. meningitidis</i> .....	33
Figura 15 – Crescimento de <i>N. meningitidis</i> em placa de agar-sangue.....	33
Figura 16 – Reação positiva do teste de Kovac.....	33
Figura 17 – Provas de identificação de <i>N. meningitidis</i> .....	34
Figura 18 – Coloração de Gram do LCR com cocobacilos Gram-negativos de <i>H. influenzae</i> .....	35
Figura 19 – Crescimento de <i>H. influenzae</i> em placa de agar-chocolate.....	35

Figura 20 – Exigência dos fatores de crescimento X e V por <i>H. influenzae</i> .....	36
Figura 21 – Coloração de Gram do LCR com diplococos Gram-positivos de <i>S. pneumoniae</i> .....	36
Figura 22 – Colónias de <i>S. pneumoniae</i> em agar-sangue, com uma zona verde envolvente de alfa-hemólise .....	37
Figura 23 – À esquerda, suscetibilidade de <i>S. pneumoniae</i> à optoquina. À direita, o tubo que contém os sais biliares (mais à direita) ficou límpido, quando comparado com o tubo controlo, indicando a lise das células de <i>S. pneumoniae</i> .....	38
Figura 24 – Coloração de Gram do LCR com bacilos Gram-positivos de <i>L. monocytogenes</i> .....	38
Figura 25 – Coloração de Ziehl-Neelsen do LCR com um BAAR de <i>M.tuberculosis</i> ..	39
Figura 26 – Esquema do ciclo de vida dos vírus <i>Paramyxoviridae</i> .....	47
Figura 27 – Preparação com tinda-da-china, evidenciando a cápsula de <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	51

## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 – Características físicas e composição do líquido cefalorraquidiano .....	7
Tabela 2 – Principais agentes etiológicos das meningites .....	11
Tabela 3 – Agentes etiológicos das meningites bacterianas, em função da idade .....	15

## **ABREVIATURAS**

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SNC – Sistema Nervoso Central

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

BHE – Barreira Hemato-encefálica

BHL – Barreira Hemato-liquórica

BAAR – Bacilo-álcool-ácido-resistente

PNV – Plano Nacional de Vacinação

HSV – Vírus Herpes Simplex

PCR – Reação de polimerização em cadeia

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida

## I – INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP) são componentes estruturais do sistema nervoso dos seres vivos (Graaff, 2002; Nolte, 2009; Seeley *et al.*, 2005). Juntos são responsáveis pela orientação do corpo, coordenação das atividades do corpo, assimilação de experiências e comportamento instintivo do ser humano (Graaff, 2002). O SNC, composto pelo encéfalo e medula espinal, é o principal responsável pelo processamento e integração das informações neuronais (Snell, 2003).

O encéfalo e a medula espinal estão protegidos do meio exterior pelo crânio e pela coluna vertebral, respetivamente (Nolte, 2009; Seeley *et al.*, 2005). Estão ainda revestidos por três membranas, as meninges, que estabilizam a forma e posição do SNC (Nolte, 2009). Além disso, o SNC está em suspensão no líquido cefalorraquidiano (LCR) e é protegido de possíveis distúrbios pela barreira hemato-encefálica (BHE) (Snell, 2003).

Alterações severas, tanto na produção como na composição do LCR, podem ser manifestadas pela presença de tumores, infeções, traumas, isquemias e hidrocefalias, podendo causar distúrbios cognitivos e motores (Gomar *et al.*, 2009).

A meningite é uma das patologias que provoca alterações no líquido e consiste num processo infeccioso das meninges, a qual pode ter evolução aguda ou crónica, sendo considerada um grave problema de saúde pública. De acordo com o agente etiológico que atinge as meninges, as meningites podem ter origem bacteriana, viral, fúngica ou parasitária. Esta patologia está relacionada com diversas complicações imediatas e/ou tardias, que podem culminar em danos irreversíveis no SNC ou levar o paciente ao óbito. O exame do LCR tem sido utilizado como método de diagnóstico desde o final do século XIX, contribuindo significativamente para a confirmação da patologia e para uma conduta clínica eficiente (Gomar *et al.*, 2009).

Assim, o principal objetivo do estudo das meningites microbianas inclui a identificação dos agentes que mais frequentemente causam meningite, bem como adequar o tratamento ao tipo de agente encontrado.

## **II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 – O Sistema Nervoso Central**

Nos seres humanos, o sistema nervoso é subdividido em Sistema Nervoso Central (SNC) e em Sistema Nervoso Periférico (SNP) (Graaff, 2002; Nolte, 2009; Seeley *et al.*, 2005).

O SNP é a parte exterior do SNC e é constituído por recetores sensoriais, nervos, gânglios e plexos. O SNP recolhe informação tanto do interior como do exterior do organismo e transmite-a ao SNC. O SNC recebe a informação sensorial, avalia-a, armazena parte dela e desencadeia reações (Seeley *et al.*, 2005).

O SNC é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal, que são protegidos pelos ossos que os rodeiam (Nolte, 2009; Seeley *et al.*, 2005; Snell, 2003).

O encéfalo é composto pelo cérebro, bulbo e cerebelo (Seeley *et al.*, 2005; Snell, 2003). Localiza-se no interior da caixa craniana e é o centro de controlo para muitas das funções corporais, necessitando de uma enorme quantidade de sangue para manter as suas funções normais. O encéfalo e a medula espinal estão em total comunicação através do buraco occipital (Seeley *et al.*, 2005).

A medula espinal é um prolongamento do bulbo e estende-se desde o buraco occipital até ao nível da segunda vértebra lombar, sendo assim menor que o total de comprimento da coluna vertebral. Está alojada no interior do canal raquidiano e é de extrema importância para o funcionamento global do sistema nervoso, pois constitui o elo de comunicação entre o encéfalo e o SNP (Seeley *et al.*, 2005).

### **2.2 – As Meninges**

O cérebro e a medula espinal são envolvidos por três membranas ou meninges (Figura 1): a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter (Machado, 2005; Seeley *et al.*, 2005; Snell, 2003).

O conhecimento da estrutura e da disposição das meninges é muito importante, não só para a compreensão do seu papel na proteção dos centros nervosos, mas também porque elas são frequentemente atacadas por processos patológicos como infecções (meningites) ou tumores (meningiomas) (Machado, 2005).

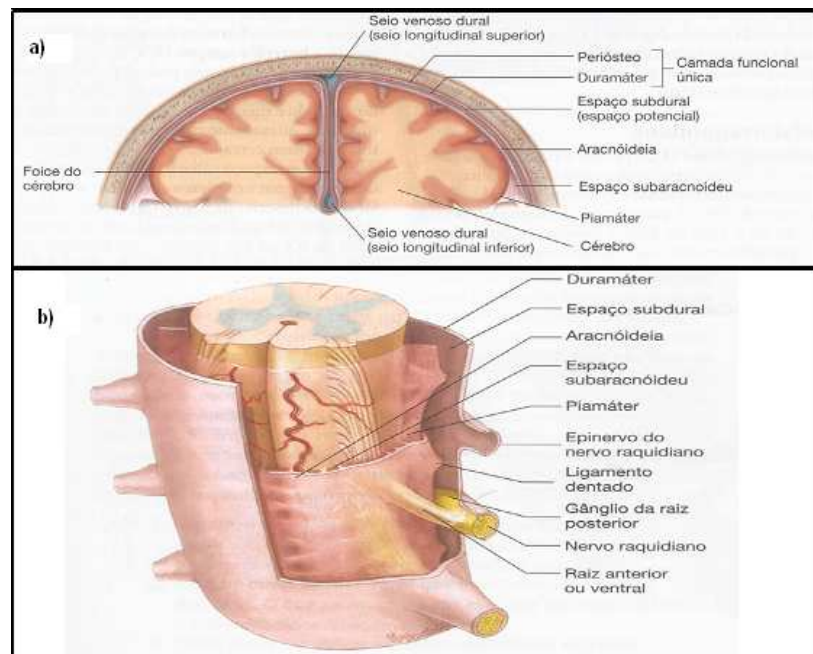


Figura 1 – a) Meninges do encéfalo; b) Meninges da medula espinal (adaptado de Seeley *et al.*, 2005).

### 2.2.1 – Dura-máter

A camada mais superficial, espessa e resistente que envolve a medula espinal e o encéfalo é designada de dura-máter (Machado, 2005; Seeley *et al.*, 2005). Esta membrana é composta por tecido conjuntivo muito rico em fibras colagénicas, que contêm os vasos sanguíneos e os nervos, o que torna esta meninge diferente das outras, por ser ricamente inervada (Machado, 2005).

A dura-máter do encéfalo difere da dura-máter da medula espinal por ser formada por dois folhetos (externo e interno), dos quais apenas o interno continua com a dura-máter espinal. O folheto externo adere intimamente aos ossos do crânio e comporta-se como perióstio desses ossos (Machado, 2005). Assim, esta membrana fibrosa, densa e forte que cobre o encéfalo, é contínua com a dura-máter da medula espinal através do forame

magno. Inferiormente, a dura-máter termina no filo terminal, no nível da borda inferior da segunda vértebra sacra (Snell, 2003). Na medula espinal, esta camada está na continuidade dos nervos raquidianos (Seeley *et al.*, 2005).

A superfície interna da dura-máter está em contacto com a meninge aracnoide (Snell, 2003).

### **2.2.2 – Aracnoide**

A aracnoide é uma túnica meníngea caracterizada por ser muito fina, impermeável e delgada. O espaço entre esta camada e a dura-máter designa-se espaço subdural (virtual), que contém uma quantidade muito pequena de líquido necessário para a lubrificação das superfícies de contacto das duas membranas (Machado, 2005; Seeley *et al.*, 2005; Snell, 2003). As superfícies externa e interna da aracnoide são cobertas por células mesoteliais achatadas (Snell, 2003).

Em algumas zonas, a meninge aracnoide projeta-se para os seios venosos, formando as vilosidades aracnoides. Os agregados de vilosidades aracnoides são designados de granulações aracnoides. As vilosidades aracnoides servem como locais onde o LCR se difunde para a corrente sanguínea (Nolte, 2009; Snell, 2003).

A aracnoide está ligada à pia-máter através do espaço subaracnoide, por delicados cordões de tecido fibroso. As estruturas que passam do cérebro para o crânio ou seus forames têm de atravessar o espaço subaracnoide. Todas as artérias e veias cerebrais situam-se neste espaço, assim como os nervos cranianos (Snell, 2003).

Tal como ocorre com a meninge dura-máter, a membrana aracnoide da medula espinal é contínua com a aracnoide que reveste o cérebro, através do forame magno. Inferiormente, esta membrana termina no filo terminal, no nível da borda inferior da segunda vértebra sacra. A aracnoide continua ao longo das raízes nervosas, formando pequenas extensões laterais do espaço subaracnoide (Snell, 2003).

### **2.2.3 – Pia-máter**

A pia-máter é a terceira túnica meníngea e caracteriza-se por estar estritamente ligada à superfície do encéfalo e medula espinal (Seeley *et al.*, 2005). Esta camada está coberta por células mesoteliais achatadas. As artérias cerebrais que penetram na substância cerebral têm uma bainha de pia-máter (Snell, 2003).

Na medula espinal, esta membrana estende-se ao longo de cada raiz nervosa e torna-se contínua com o tecido conectivo, circundando cada nervo espinal (Snell, 2003).

## **2.3 – Ventriculos Cerebrais**

O cérebro contém quatro ventrículos denominados ventrículos laterais, o terceiro ventrículo e o quarto ventrículo (Nolte, 2009; Snell, 2003).

A superfície interior dos ventrículos cerebrais laterais é composta por aglomerações de vasos sanguíneos que formam os plexos coroides, estruturas encarregues da secreção de LCR (Graaff, 2002).

## **2.4 – Líquido Cefalorraquidiano**

O líquido cefalorraquidiano (LCR) ou líquor é um líquido que banha o encéfalo e a medula espinal e que constitui um sistema protetor do SNC (Seeley *et al.*, 2005). Este líquido apresenta diversas funções, entre elas, o fornecimento de nutrientes essenciais ao cérebro, a remoção de produtos resultantes da atividade neuronal do SNC e a proteção mecânica do SNC (Machado, 2005).

O LCR é formado, principalmente, nos plexos coroides dos ventrículos cerebrais. É produzido, continuamente, com intensidade de cerca de 0,5 ml/minuto e num volume total de cerca de 130 ml, o que corresponde a um tempo de reciclagem de, aproximadamente, 5 horas (Snell, 2003).

A circulação do líquido (Figura 2) começa pela sua secreção nos plexos coróides e, posteriormente, a partir do quarto ventrículo para dentro do espaço subaracnoide por meio de três orifícios: uma abertura mediana (forame de Magendie) e duas aberturas laterais (Graaff, 2002). Este fluido circula sobre as superfícies dos hemisférios cerebrais e em torno da medula espinal. A sua circulação é extremamente lenta, sendo auxiliada pelas pulsações arteriais dos plexos coróides e pelos cílios das células endimárias, que revestem os ventrículos (Snell, 2003). O LCR retorna para o sangue venoso através das vilosidades aracnoides (Graaff, 2002).

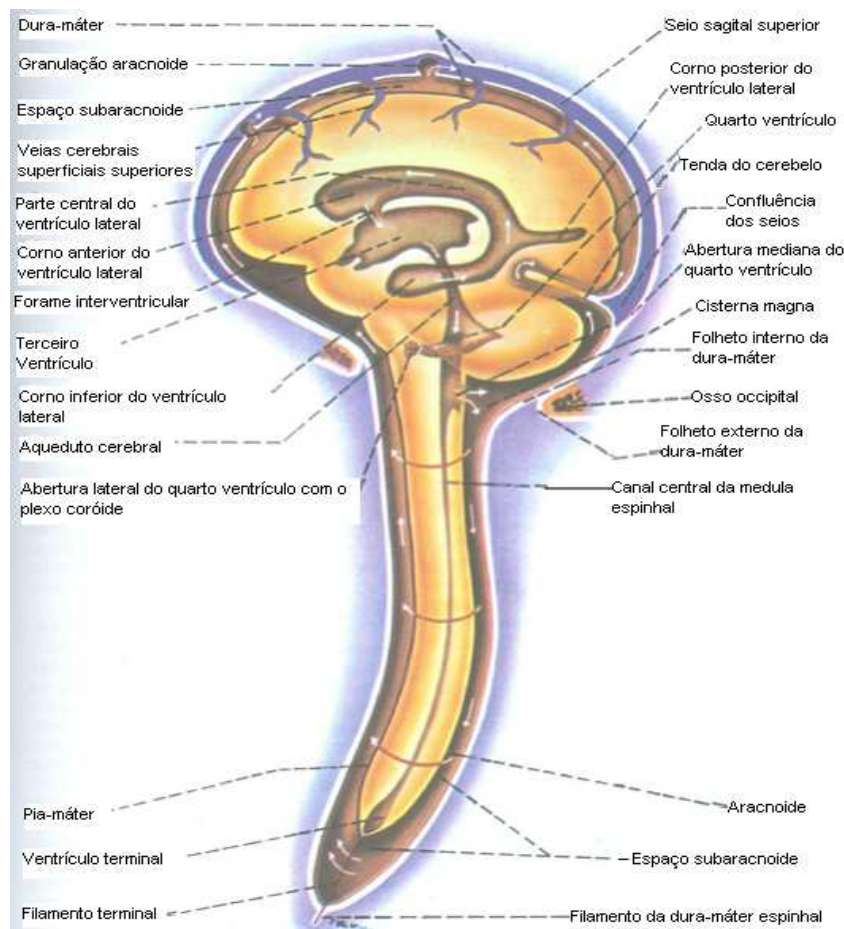


Figura 2 – Fluxo do líquido cefalorraquidiano (adaptado de Machado, 2005).

O LCR é encontrado nos plexos ventriculares, no canal central da medula espinal e no espaço subaracnoide. A sua homeostasia pode ser danificada na presença de tumores, isquemias, hidrocefalias e infecções, o que pode provocar mudanças na produção e/ou na composição do fluido (Gomar *et al.*, 2009).

A análise laboratorial do LCR (Tabela 1) permite obter informações importantes de diagnóstico, consistindo numa avaliação microbiológica, bioquímica e citológica, a qual engloba desde aspetos físicos da amostra até contagens globais e diferenciais das células presentes (Gomar *et al.*, 2009).

O LCR é um líquido claro, incolor, aquoso, inodoro e estéril (Gomar *et al.*, 2009; Snell, 2003). É semelhante a um ultrafiltrado do plasma sanguíneo e contém cerca de 99% de água (Gomar *et al.*, 2009). Tem, em solução, sais inorgânicos semelhantes aos do plasma sanguíneo. O conteúdo de glicose é cerca de metade da existente no sangue e há apenas vestígios de proteínas. Estão presentes apenas alguns linfócitos, cuja contagem normal é de 0 a 5 células/mm<sup>3</sup> (Snell, 2003).

Tabela 1 – Características físicas e composição do líquido cefalorraquidiano (Fonte: Gomar *et al.*, 2009; Snell, 2003).

<b>Aspeto</b>	Límpido e incolor
<b>Volume</b>	130 ml
<b>Intensidade de produção</b>	0,5 ml/min
<b>Pressão (punção lombar, com o paciente em decúbito lateral)</b>	60 – 150 mm de água
<b>Proteínas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 15 – 45 mg/dl</li> <li>• Adultos &gt; 60 anos: 15 – 60 mg/dl</li> <li>• Neonatos: 15 – 100 mg/dl</li> </ul>
<b>Albumina</b>	10 – 30 mg/dl
<b>Glicose</b>	50 – 85 mg/dl
<b>Ácido Láctico</b>	9 – 26 mg/dl
<b>Cloretos</b>	720 – 750 mg/dl
<b>Leucócitos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 1 ano: 0 – 30 /µl</li> <li>• 1 a 4 anos: &lt; 20 /µl</li> <li>• 5 anos até à puberdade: &lt; 10 /µl</li> <li>• Adultos: 0 – 5 /µl</li> </ul>
<b>Citologia Diferencial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatos: Linfócitos: 20% Monócitos: 70% Neutrófilos: 4%</li> <li>• Adultos: Linfócitos: 60% Monócitos: 30% Neutrófilos: 2%</li> </ul>

Visto que a taxa de produção de LCR é relativamente independente da pressão arterial e da pressão intraventricular, o fluido é continuamente produzido mesmo quando o fluxo da sua circulação é bloqueado. Quando isto acontece, a pressão do LCR aumenta e, consecutivamente, os ventrículos expandem, causando uma patologia conhecida como hidrocefalia (Nolte, 2009). As causas mais comuns para que ocorra a hidrocefalia são a hidrocefalia congênita ou a meningite. No caso da meningite, a hidrocefalia ocorre devido a um processo inflamatório, em que o tecido fibroso dificulta a circulação do LCR, causando dilatação do cérebro (Lin e Sá, 2002).

Através de punções lombares, suboccipitais ou ventriculares, pode medir-se a pressão do LCR ou colher uma certa quantidade deste para o estudo das suas características citológicas e físico-químicas. O estudo do líquido é especialmente valioso para o diagnóstico dos diversos tipos de meningites (Machado, 2005).

## **2.5 – Barreira Hemato-encefálica**

As barreiras encefálicas podem ser definidas como dispositivos que dificultam ou impedem a passagem de substâncias do sangue para o tecido nervoso, do sangue para o LCR ou do líquido para o tecido nervoso (Machado, 2005). Estas barreiras agem como verdadeiras membranas lipídicas, formando duas barreiras: a barreira hemato-encefálica (BHE) e a barreira hemato-liquórica (BHL). A presença destas barreiras é a principal causa para a sobrevivência do cérebro, sendo responsáveis pela manutenção do ambiente restrito e controlado que este órgão necessita para sobreviver (Machado, 2005; Snell, 2003).

No nascimento, a BHE apresenta-se débil nas funções que lhe estão atribuídas, sendo necessário que o endotélio continue a especializar-se até adquirir todas as propriedades estruturais e bioquímicas que a tornem madura e funcional (Olivier *et al.*, 2010).

A BHE está anatómica e funcionalmente situada nas células endoteliais dos capilares do encéfalo e da medula espinal (Olivier *et al.*, 2010).

A presença desta barreira tem como finalidades manter dentro de limites controlados a composição do meio ambiente interno cerebral (fluidos intersticial e cefalorraquidiano) e a neuroproteção (Lin e Sá, 2002).

As características que conferem à barreira propriedades tão particulares são várias, nomeadamente a ausência de fenestrações, presença de junções oclusivas (“*tight junctions*”) constituídas por proteínas transmembranares, baixo número de vesículas, grande número de mitocôndrias, reduzida densidade proteica intersticial e uma variedade de sistemas de transporte representados por uma grande diversidade de complexos proteicos. Assim, estruturalmente, esta barreira é formada por células endoteliais rodeadas e suportadas por outras células, nomeadamente os astrócitos, os perícitos e os próprios neurónios (Figura 3). Todas estas células, juntamente com o meio que as envolve, têm um papel fundamental em diferentes alturas do desenvolvimento, na diferenciação e manutenção da BHE (Cardoso *et al.*, 2010; Blasi *et al.*, 2007).

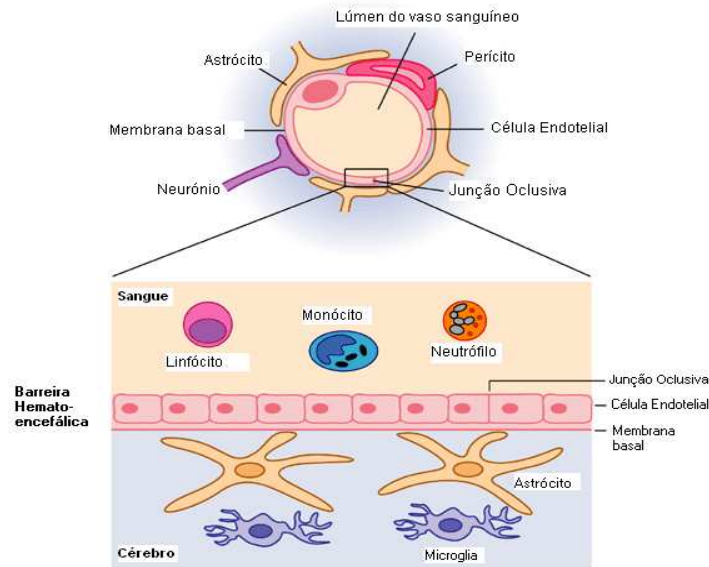


Figura 3 – Estrutura celular da barreira hemato-encefálica (adaptado de Blasi *et al.*, 2007).

Determinadas substâncias, tais como água, oxigênio, dióxido de carbono, glucose e compostos lipossolúveis passam facilmente a BHE. Certos iões inorgânicos (cálcio e potássio) passam mais lentamente a BHE, de modo que as concentrações desses iões no cérebro são diferentes das que se encontram no plasma sanguíneo. Outras substâncias,

tais como proteínas, lípidos, creatinina, ureia, certas toxinas e a maioria dos antibióticos têm a passagem restrita (Graaff, 2002).

O transporte de antibióticos através da BHE depende das características intrínsecas dos mesmos, tais como a lipossolubilidade (quanto maior a lipossolubilidade do agente antimicrobiano, maior a sua capacidade de atravessar a BHE), o peso molecular (moléculas menores penetram mais facilmente o espaço liquórico), ligação a proteínas plasmáticas e capacidade de ionização. Antibióticos como o cloranfenicol, tetraciclina e sulfonamidas atravessam facilmente a BHE. Os antibacterianos  $\beta$ -lactâmicos também conseguem penetrar a BHE, pois são hidrossolúveis e possuem baixa toxicidade. As quinolonas são lipofílicas, com baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas, logo são farmacocineticamente eficazes no tratamento de infecções do SNC. Os macrólidos e glicopeptídeos têm elevado peso molecular e alto índice de ligação proteica. Os aminoglicosídeos têm baixa penetração no LCR, devido à sua acidificação durante as infecções bacterianas (Lin e Sá, 2002).

A disfunção da BHE tem sido descrita numa variedade de doenças neurológicas (inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e neurodegenerativas), não só como estando envolvida em acontecimentos tardios, mas como supostamente envolvida nos passos iniciais da progressão da doença (Weiss *et al.*, 2009).

Na presença de meningite, as meninges tornam-se mais permeáveis localmente, na região da inflamação, possibilitando que quantidades suficientes de antibiótico cheguem à infecção. Portanto, para atingir o LCR e o espaço extracelular do tecido nervoso central, os antibióticos devem atravessar o endotélio vascular não fenestrado da BHE e/ou a BHL. Posteriormente, estes antibióticos deixam o SNC através das granulações aracnoídes, juntamente com a circulação do LCR (Lin e Sá, 2002).

### III – MENINGITES MICROBIANAS

A meningite é um processo inflamatório das meninges e do LCR, estendendo-se pelo espaço subaracnoide do encéfalo e da medula espinal. Este processo inflamatório acontece quando agentes patogénicos presentes na corrente sanguínea conseguem passar as defesas do organismo, atingindo as meninges. Quando o processo inflamatório está instalado, dissemina-se rapidamente pelo LCR e pode atingir todo o SNC (Aminoff *et al.*, 2005).

A causa mais comum de meningite é a infecciosa, mas alguns agentes químicos, uma hemorragia subaracnoide ou a presença de células tumorais também podem levar ao aparecimento desta infeção (Leão, 1997).

Os principais agentes etiológicos das meningites microbianas (Tabela 2) são as bactérias e os vírus e, raramente, os fungos, protozoários e helmintas (Leão, 1997).

Tabela 2 – Principais agentes etiológicos das meningites (Fonte: Aminoff *et al.*, 2005; Leão, 1997).

Bactérias	Vírus	Fungos
<b>Gram +</b>	<b>RNA Vírus</b>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enterovírus	<i>Candida spp</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Arbovírus	<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Vírus do Sarampo	<i>Aspergillus spp</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Vírus da Parotidite	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<b>DNA Vírus</b>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<b>Gram –</b>	Adenovírus	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	Vírus grupo Herpes	<b>Protozoários</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Varicela zóster	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Escherichia coli</i>	Epstein Barr	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Proteus spp</i>	Citomegalovírus	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>Salmonella spp</i>		<i>Naegleria spp</i>
<i>Klebsiella spp</i>		<b>Helmintas</b>
<i>Pseudomona aeruginosa</i>		<i>Taenia solium</i>
<i>Enterobacter spp</i>		<i>Angiostrongylus cantonensis</i>
<i>Citrobacter spp</i>		<i>Cysticercus cellulosae</i>

O microrganismo infetante desenvolve-se e dissemina-se facilmente pela circulação do líquido, com conseqüente inflamação meníngea, porque o LCR não produz anticorpos e as imunoglobulinas do sangue não têm acesso ao LCR (Leão, 1997).

O período de incubação (tempo desde a exposição à infecção até ao desenvolvimento do primeiro sintoma) depende do tipo de agente que causa a infecção (Leão, 1997).

Cerca de 25% das pessoas que desenvolvem meningite têm sintomas que aparecem nas primeiras 24 horas. Os sintomas mais comuns de qualquer um dos tipos de meningite incluem (Aminoff *et al.*, 2005; Torpy *et al.*, 2007):

- Febre;
- Dor de cabeça intensa e persistente;
- Rigidez da nuca;
- Náuseas e vômitos;
- Confusão e diminuição do nível de consciência;
- Convulsões;
- Fadiga, dores musculares e fraqueza;
- Sensibilidade ocular;
- Erupção cutânea;
- Tonturas;
- Gripe recente.

Nos bebês, os sinais de meningite mais comuns são a febre, irritabilidade difícil de acalmar, diminuição do apetite, erupção cutânea e vômitos. Os bebês também podem ter o corpo rígido e chorar quando são simplesmente abraçados (Aminoff *et al.*, 2005).

As crianças com meningite reagem como quando têm gripe, tosse ou dificuldade de respirar (Aminoff *et al.*, 2005).

Os idosos e as pessoas com outras condições médicas podem ter apenas uma dor de cabeça, febre ligeira e pouca energia (Aminoff *et al.*, 2005).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de meningite são (Sadoun e Singh, 2009):

- Idade (adultos com mais de 60 anos de idade e crianças menores de 5 anos);
- Pessoas com infecção do trato respiratório superior;
- Pessoas com patologias, tais como otite média, sinusite, mastoidite ou que sofreram traumatismo craniano;
- Pessoas que foram submetidas recentemente a neurocirurgia;
- Pessoas que sofrem de alcoolismo;
- Pessoas com anemia falciforme;
- Pessoas com cancro, principalmente as que são tratadas com quimioterapia;
- Pessoas transplantadas e que estão a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunológico;
- Pessoas imunodeprimidas;
- Pessoas com diabetes;
- Contágio entre pessoas.

O diagnóstico das meningites microbianas é efetuado com base em diversos parâmetros. Inicialmente, é efetuado um exame físico, juntamente com a história clínica da doença, para determinar a probabilidade de meningite (Torpy *et al.*, 2007).

A punção lombar, para recolha de uma amostra de LCR, é considerada o teste principal para o diagnóstico de meningite e é importante para a distinção entre uma causa bacteriana ou viral. Para efetuar a recolha da amostra de LCR, uma pequena agulha é inserida na parte inferior das costas (Figura 4) e o LCR é retirado, em condições estéreis (Torpy *et al.*, 2007). A assepsia da pele deve ser feita de forma adequada e cuidadosa,

para evitar a contaminação do material estéril. Após a colheita do LCR para três tubos de ensaio diferentes, as amostras são enviadas para o laboratório a uma temperatura não refrigerada. No laboratório, é efetuado um exame macroscópico do LCR, o primeiro tubo de ensaio com líquido é utilizado para contagem de células e colorações diferenciais, o segundo tubo para cultura e preparação de esfregaços e o terceiro tubo para realização de testes bioquímicos (Aminoff *et al.*, 2005).



Figura 4 – Punção lombar (adaptado de Aminoff *et al.*, 2005).

Muitas vezes, a determinação do agente etiológico torna-se difícil, pois existem muitos fatores que interferem com o correto diagnóstico, tais como prática prévia de antibioticoterapia ou colheita e armazenamento inadequado dos materiais enviados para o exame laboratorial. Além disso, os exames utilizados envolvem conhecimento e procedimentos específicos, com custos operacionais relativamente elevados e, nem sempre disponíveis, nos laboratórios públicos e privados dos países em desenvolvimento (Torpy *et al.*, 2007).

### 3.1 – Meningites Bacterianas

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2012), a meningite bacteriana continua a ser uma séria ameaça à saúde mundial, sendo responsável por cerca de 170 000 mortes anuais no mundo. É mais comum nos países com poucos recursos que nos países industrializados (WHO, 2012).

O microrganismo responsável pelas meningites bacterianas varia com a idade (Tabela 3) e com a presença de condições predisponentes, tais como, infecção respiratória, traumatismo craniano, defeito anatômico nas meninges, alcoolismo e estados de imunodeficiência (Aminoff *et al.*, 2005).

Tabela 3 – Agentes etiológicos das meningites bacterianas, em função da idade (Fonte: Aminoff *et al.*, 2005).

Idade	Agente etiológico
<b>Até aos 3 meses</b>	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i>
<b>3 meses a 14 anos</b>	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
<b>14 anos a 50 anos</b>	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>
<b>Mais de 50 anos</b>	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> Bacilos Gram-negativos

As três espécies responsáveis pela maioria dos casos de meningite bacteriana que ocorrem após o período neonatal são *H. influenzae*, *S. pneumoniae* (pneumococo) e *N. meningitidis* (meningococo) (WHO, 2012). Entre as crianças com mais de 5 anos de idade e adolescentes, o *S. pneumoniae* e a *N. meningitidis* são as causas predominantes de meningite bacteriana (Chávez-Bueno e McCracken, 2005). Nos Estados Unidos, as bactérias normalmente isoladas em adultos são *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *L. monocytogenes* (Sadoun e Singh, 2009). Estas bactérias são altamente contagiosas, espalham-se rapidamente e podem ser mortais. Casas de repouso, dormitórios

universitários, creches e escolas são muitas vezes locais de surtos de meningite (Torpy *et al.*, 2007).

A *Escherichia coli* e outros bacilos entéricos Gram-negativos, incluindo *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Salmonella* apenas causam doença esporadicamente, exceto em surtos nosocomiais e em países em desenvolvimento. Outros organismos que ocasionalmente causam meningite em recém-nascidos, especialmente durante os surtos, incluem *Enterobacter sakazakii* e *Citrobacter koseri*. As causas raras de meningite em recém-nascidos incluem estafilococos, enterococos e estreptococos viridans (Chávez-Bueno e McCracken, 2005). O *Mycobacterium tuberculosis* é a causa mais frequente de meningite crônica, principalmente em pacientes imunocomprometidos (Leão, 1997).

Geralmente, as meningites desenvolvem-se por transmissão de gotículas respiratórias e posterior colonização da membrana mucosa da nasofaringe por bactérias encapsuladas (Aminoff *et al.*, 2005; Sadoun e Singh, 2009). A invasão do epitélio e a entrada para a corrente sanguínea são passos críticos na patogênese das meningites bacterianas. A defesa imunitária primária no epitélio da mucosa é a secreção de IgA, que inibe a ligação das bactérias às células hospedeiras. Organismos patogênicos, tais como *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae* têm capacidade para segregar proteases IgA1, que clivam os anticorpos produzidos. Assim, as bactérias conseguem atravessar o epitélio passando entre as células, por endocitose ou por transporte através de células das mucosas. O risco de colonização da mucosa pode ser aumentado devido a danos no epitélio da mucosa por substâncias irritantes, como o fumo de cigarro, ou devido à presença de doença viral (por exemplo, a gripe A) (Ramakrishnan *et al.*, 2009).

A capacidade que as bactérias possuem de evitar as defesas do hospedeiro humano e se multiplicarem na corrente sanguínea é essencial para se produzir um nível alto de bacteremia e para posterior invasão das meninges. Estes organismos patogênicos exibem elevadas variações nos antígenos de superfície e têm estruturas capsulares polissacarídicas que reduzem a ligação ao anticorpo, a lise celular mediada pelo complemento e a fagocitose. A ativação do complemento é evitada por bactérias que expressam ácido siálico na sua membrana externa (por exemplo *E. coli* K1 e *N. meningitidis* grupos B e C). Para além disso, os monómeros de proteases bacterianas

clivadas inibem a ligação dos anticorpos IgG e IgM, de forma a reduzir ainda mais a eficiência do sistema imune humoral do hospedeiro (Ramakrishnan *et al.*, 2009).

A bacteremia pode ser rapidamente seguida por colonização e infecção secundária das meninges, mas as bactérias têm de conseguir superar a BHE, utilizando alguns mecanismos. Os agentes patogénicos meníngeos parecem ter afinidade para os recetores do epitélio dos plexos coróides (fenestrados) e para os capilares cerebrais (Ramakrishnan *et al.*, 2009).

Assim, as bactérias podem entrar no espaço meníngeo por transcitose através da adesão das bactérias às células endoteliais, por abertura das junções oclusivas intercelulares, por ruptura da barreira endotelial devido a um efeito citotóxico direto ou por transcitose através de leucócitos infetados (Figura 5) (Olivier, L. *et al.*, 2010).

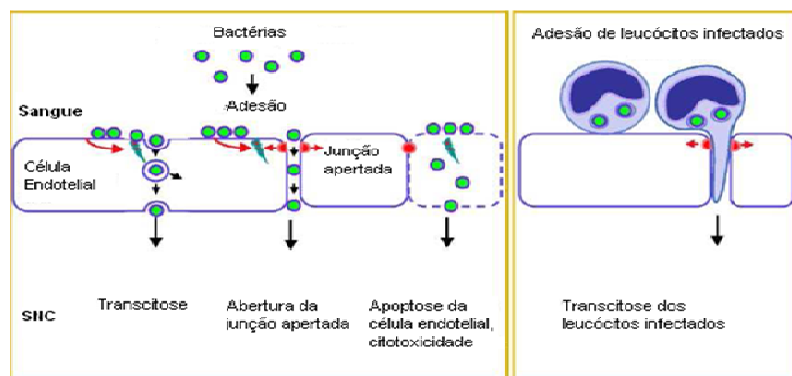


Figura 5 – Mecanismos de passagem das bactérias através da BHE (adaptado de Olivier *et al.*, 2010).

As bactérias também podem atingir diretamente as meninges, através de defeitos anatómicos do crânio ou de sítios parameníngeos, como os seios paranasais ou do ouvido médio (Aminoff *et al.*, 2005). As formas alternativas de penetração da BHE ocorrem por invasão do SNC, como por exemplo bacteremia (endocardite, pneumonia) e inoculação direta das bactérias no SNC (procedimentos neurocirúrgicos, traumatismo craniano) (Sadoun e Singh, 2009).

O espaço subaracnoide tem uma defesa imunológica deficiente, permitindo o crescimento rápido e sem obstáculos das bactérias no LCR (Ramakrishnan *et al.*, 2009). Estas replicam-se rapidamente, consumindo glicose e libertando proteínas no LCR (Sadoun e Singh, 2009).

A reação inflamatória subsequente ocorre em resposta à desagregação da parede celular das bactérias e dos componentes da membrana celular (por exemplo, lipopolissacarídeos, peptidoglicano, ácido lipoteicóico) (Sadoun e Singh, 2009). Os baixos níveis de anticorpos são inadequados para conter a infecção. A resposta inflamatória resultante é associada com a libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo as interleucinas 1 e 6 e o fator de necrose tumoral, que são libertados por várias células no sistema nervoso central, incluindo as células gliais, endoteliais e endodimais, astrócitos e macrófagos residentes (Ramakrishnan *et al.*, 2009). Estas citocinas pró-inflamatórias promovem a permeabilidade da BHE, alterações do fluxo sanguíneo cerebral e, talvez, toxicidade neuronal direta (Aminoff *et al.*, 2005).

Patologicamente, a meningite bacteriana é caracterizada pela infiltração leptomeníngea e perivascular com leucócitos polimorfonucleares e um exsudado inflamatório. Estas modificações tendem a ser mais proeminentes nas convexidades cerebrais com *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e, ao longo da base do cérebro, com *N. meningitidis*. Pode ocorrer edema cerebral, hidrocefalia e enfarte cerebral, mas a invasão bacteriana real do cérebro é rara (Aminoff *et al.*, 2005). A meningite bacteriana pode ainda causar danos cerebrais, perda de audição ou dificuldades de aprendizagem, em 10% a 20% dos sobreviventes (WHO, 2011).

### **3.1.1 – Meningite por *Neisseria meningitidis***

A bactéria *Neisseria meningitidis*, também designada de meningococo, produz um amplo espetro clínico de doença, incluindo patologias focais e invasivas, sendo a meningite a forma mais observada. A meningite meningocócica é causada pelo diplococo Gram-negativo de *N. meningitidis*, membro da família Neisseriaceae. Caracteriza-se como bactéria aeróbia, imóvel, não esporulada, fermentadora de glicose e maltose, possuindo cápsula e fímbrias (Caesar *et al.*, 2013; Ferreira e Sousa, 2000). Tem ocorrência mundial e com epidemias localizadas, representando 10 a 40% das meningites bacterianas. A meningite meningocócica pode causar graves danos cerebrais e ser fatal em 50% dos casos, se não tratada (WHO, 2011).

A *N. meningitidis* é uma bactéria comensal e patogénica apenas para os seres humanos. O reservatório do meningococo e o foco a partir do qual se propaga é a orofaringe e a nasofaringe humana, tanto dos doentes como dos portadores sãos, sendo estes últimos a principal fonte de infeção (SARA, 1999).

Estruturalmente, o meningococo possui uma grande quantidade de vesículas na sua membrana, constituídas por proteínas e lipopolissacarídeos, que são importantes na patogénese da doença meningocócica (Figura 6). A dupla membrana lipídica do meningococo é característica da bactéria Gram-negativa (Caesar *et al.*, 2013).

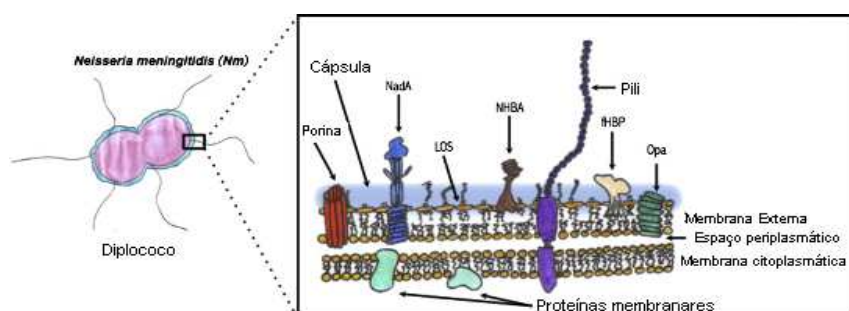


Figura 6 – Estrutura de *Neisseria meningitidis* (adaptado de Caesar *et al.*, 2013).

A cápsula meningocócica é crucial para determinar o serogrupo infetante, bem como para evitar uma potencial epidemia (Caesar *et al.*, 2013). A cápsula é ainda importante para a invasão do LCR e indução da resposta inflamatória, estando também associada à resistência contra a atividade bactericida pelos anticorpos (Taha *et al.*, 2002).

A estrutura capsular consiste num polissacarídeo aniónico de alto peso molecular e, cuja natureza imunoquímica é a base para a classificação dos meningococos em diversos serogrupos. Estão descritos 13 serogrupos: A, B, C, D, E-29, H, I, K, L, X, W-135, Y, Z, sendo que os associados a doença meningocócica são os serogrupos A, B, C, X, Y e W-135 (Caesar *et al.*, 2013; Ferreira e Sousa, 2000). O serogrupo A predomina nas epidemias de África e da Ásia, enquanto que os serogrupos B e C são mais comuns na Europa, Austrália e Américas (WHO, 2011).

Todas as cápsulas polissacarídicas dos meningococos são compostas por derivados do ácido siálico, exceto a do serogrupo A, o que proporciona a *N. meningitidis* um revestimento que aumenta a sobrevivência antifagocítica no fluxo sanguíneo e no SNC

durante a invasão. O serogrupo A não é composto por ácido siálico, mas por (α1/6) - N-acetilmanosamina-1-fosfato (Caesar *et al.*, 2013).

Os principais fatores responsáveis pela meningite meningocócica são a capacidade do meningococo colonizar a nasofaringe, a invasão da corrente sanguínea devido à proteção contra a fagocitose pela cápsula do meningococo e a produção de efeitos tóxicos mediados pela endotoxina polissacárida (Ferreira e Sousa, 2000).

Considera-se que o contacto direto é o único meio de transmissão do meningococo, dada a fragilidade da bactéria fora do organismo humano. A transmissão faz-se, fundamentalmente, através das gotículas e secreções rinofaríngeas e é favorecida pela tosse, pelos espirros, pelos beijos e pela proximidade física (SARA, 1999). A presença de fímbrias no meningococo favorece a adesão do mesmo a recetores específicos das células não ciliadas do epitélio da nasofaringe (Ferreira e Sousa, 2000). Geralmente, a contaminação e a colonização resultante são processos assintomáticos ou provocam uma faringite inespecífica (SARA, 1999).

Após a colonização da mucosa, o meningococo é transportado por células especializadas, dentro de vacúolos fagocitários até às camadas sub-epiteliais, protegendo a bactéria contra a fagocitose e originando a disseminação hematogénica (Figura 7). A entrada da bactéria no LCR é feita através de áreas de baixa resistência, como os plexos coroides, sinusoides, capilares cerebrais, locais de defeitos congénitos, com trauma ou com infeção parameningea (Caesar *et al.*, 2013; Taha *et al.*, 2002).

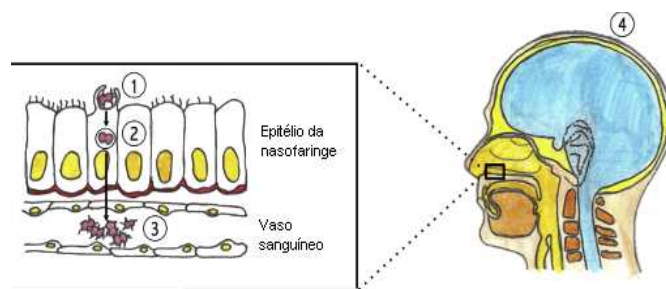


Figura 7 – Mecanismo de patogénese de *N. meningitidis* (adaptado de Caesar *et al.*, 2013). 1.Fixação da bactéria à membrana mucosa; 2.Passagem da bactéria através das células para invasão sanguínea; 3.Rápida replicação bacteriana; 4.Passagem da BHE e invasão das meninges.

A reação inflamatória subsequente é intensa nos espaços subaracnoides e em torno das cisternas da base do cérebro, podendo estender-se ao longo dos espaços perivasculares do tecido cerebral e da medula espinal, mas raramente invade o parênquima. As membranas envolventes (aracnoide e pia-máter) tornam-se mais espessas, podendo formar aderências com a evolução da doença e interferir com o fluxo do LCR, produzindo hidrocefalia (Caesar *et al.*, 2013). Por outro lado, as complicações da doença meningocócica devem-se, essencialmente, à ação da endotoxina, conhecida como lipooligosacárideo (LOS), que pode ocasionar septicemia fulminante, seguida de hemorragia (Ferreira e Sousa, 2000).

O diagnóstico da meningite meningocócica é obtido pelo isolamento do meningococo no LCR. Pode ainda diagnosticar-se a doença com alguma certeza em pacientes com cefaleia, vômitos, febre, rigidez da nuca e erupção cutânea petequial, principalmente se existir epidemia ou exposição a um caso conhecido (Murray *et al.*, 2006).

As petéquias características da doença meningocócica podem originar lesões hemorrágicas maiores, com conseqüente coagulação intravascular disseminada e devastadora, juntamente com destruição bilateral das glândulas supra-renais. Este choque é chamado de síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Murray *et al.*, 2006).

### **3.1.2 – Meningite por *Haemophilus influenzae***

A bactéria *Haemophilus influenzae* foi, na era pré-vacina, uma causa frequente de meningite bacteriana em crianças, com mais de 95% dos casos devidos às estirpes do serotipo b. A vacina conjugada contra *H. influenzae* tipo b (Hib), foi introduzida em Portugal em 1994, primeiramente numa base voluntária e, posteriormente, incluída no Plano Nacional de Vacinação (PNV), no ano de 2000 (Calado *et al.*, 2011).

O *H. influenzae* pertence à família Pasteurellaceae e apresenta-se como bastonete pleomórfico, cocobacilo, aeróbio, Gram-negativo, classificado em 6 serotipos (A, B, C, D, E, F) devido à diferença antigénica da cápsula polissacarídica. Esta mesma bactéria sem cápsula, encontra-se nas vias respiratórias de forma saprófita, podendo causar

infecções assintomáticas ou doenças não-invasivas como bronquite, sinusite e otite, tanto em crianças como em adultos (Murray *et al.*, 2006).

A infecção invasiva por *H. influenzae* tipo b (Hib) pode manifestar-se por meningite ou por pneumonia, epigloteite, artrite séptica, celulite, pericardite, empiema ou osteomielite. A proporção com que se apresenta cada um destes quadros clínicos é variável conforme as regiões, podendo a meningite representar 37 a 70% dos casos (SARA, 1999).

A incidência da infecção por Hib é sazonal, com preferência pela primavera e outono (SARA, 1999).

O reservatório de *H. influenzae* é o trato respiratório superior do homem. A infecção transmite-se por contacto direto, de pessoa a pessoa, através de gotículas e secreções nasofaríngeas de doentes ou portadores assintomáticos (tosse, espirros, beijos e proximidade física). A porta de entrada mais comum é a nasofaringe (SARA, 1999).

Estruturalmente, *H. influenzae* possui uma variedade de fatores de virulência (Figura 8) que o ajudam na colonização e persistência dentro do hospedeiro, incluindo lipooligosacarídeos (LOS), adesinas e IgA1 proteases (Moxon *et al.*, 1994).

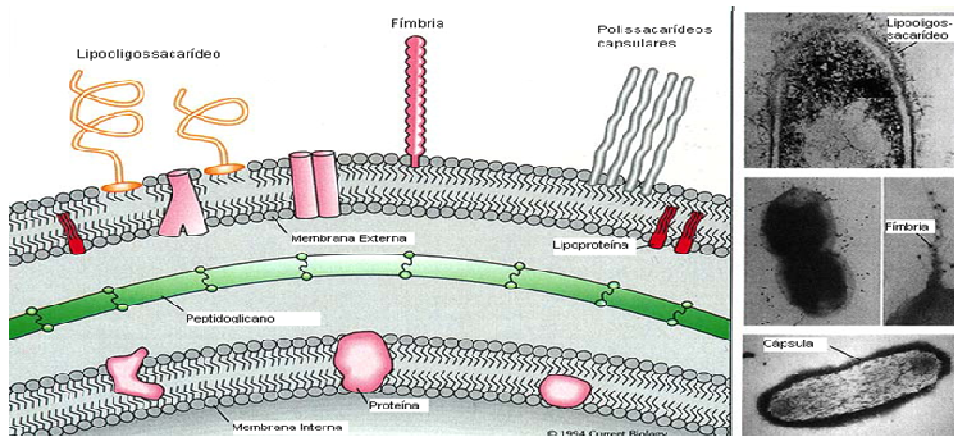


Figura 8 – Estrutura de *Haemophilus influenzae* (adaptado de Moxon *et al.*, 1994).

Um dos mais importantes fatores de virulência apresentados pelo *H. influenzae* está relacionado com a presença de cápsula. O material capsular interfere na fagocitose, tendo uma importante propriedade antifagocitária e auxiliando na invasão de outros locais. Também permite a interação com as células do epitélio, favorecendo a

colonização. A estrutura capsular apresenta ainda uma baixa antigenicidade, que não ativa a resposta imune da via complemento, favorecendo a invasão sanguínea, do LCR e permitindo a disseminação microbiana (Murray *et al.*, 2006).

As fímbrias encontradas na membrana externa da bactéria são consideradas mediadoras de adesão às células da mucosa do trato respiratório. As proteínas da membrana externa podem funcionar como adesinas ou como porinas, estando também relacionadas com a adesão das bactérias à mucosa do hospedeiro (Borderon, 1995).

O lipooligossacarídeo (Los) é um componente estrutural da membrana celular externa e contribui de forma importante para a patogenicidade deste microrganismo. Está subdividido em três regiões: lípido A, núcleo e antígeno O. O lípido A constitui a parte tóxica da molécula, responsável pela atividade pró-inflamatória durante o desenvolvimento do processo infeccioso. O antígeno O contém unidades repetidas de açúcar, sendo responsável pela diversidade antigénica que permite à bactéria escapar da resposta imune do hospedeiro (Borderon, 1995).

A suscetibilidade é universal, sendo mais comum em crianças dos 3 meses aos 3 anos de idade e rara depois dos 5 anos. O recém-nascido possui anticorpos anti-capsulares para o Hib, mas estes diminuem rapidamente, mantendo-se baixos entre os 5 e os 12 meses, idade em que se manifestam a maior parte dos casos. Aos 2 anos de idade, o nível de anticorpos já é superior ao do recém-nascido e aos 4 anos de idade assemelha-se ao do adulto (SARA, 1999).

A patologia, sinais, sintomas e alterações no LCR assemelham-se às demais meningites purulentas agudas, podendo aparecer áreas de infecção nas meninges ou córtex, hidrocefalia interna, degeneração de nervos cranianos e perda focal de substância cerebral devida a trombose (Murray *et al.*, 2006).

### 3.1.3 – Meningite por *Streptococcus pneumoniae*

A infecção por *Streptococcus pneumoniae* ocupa o primeiro lugar das infecções bacterianas invasivas (pneumonia, bacteremia e meningite), em crianças com idades compreendidas entre 3 meses e 2 anos (Bingen, 2005).

As bactérias do género *Streptococcus* pertencem à família Streptococcaceae, sendo que o *Streptococcus pneumoniae*, também chamado de pneumococo, é uma bactéria esférica, Gram-positiva, que se dispõe dois a dois (diplococos) ou em pequenas cadeias, anaeróbia facultativa e alfa-hemolítica. O pneumococo está presente na microflora normal e no trato respiratório superior (Murray *et al.*, 2006).

A doença é mais frequente em lactentes e idosos e apresenta uma elevada taxa de letalidade. O reservatório do microrganismo é o homem e a sua distribuição é universal. Transmite-se por contacto direto, através de gotículas, ou por contacto indireto, através de objetos contaminados com secreções das vias respiratórias (SARA, 1999).

Em alguns indivíduos a colonização da nasofaringe é seguida de uma infecção invasiva provocada pela mesma bactéria (Rieux, 2001).

De facto, a colonização inicial da nasofaringe por *S. pneumoniae* (Figura 9) é favorecida pelas adesinas de superfície (Bingen, 2005). O *S. pneumoniae* consegue aderir às células da nasofaringe humana através da fosforilcolina, pois esta estrutura é reconhecida quer pelas adesinas bacterianas, como a proteína A de ligação à colina (CbpA), quer pelos recetores das células epiteliais do trato respiratório (Rieux, 2001).

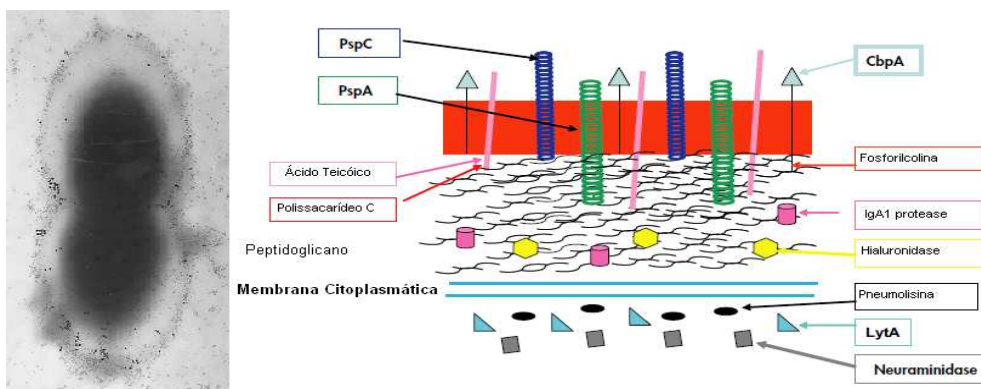


Figura 9 – Fatores de virulência de *S. pneumoniae* (adaptado de Bingen, 2005).

A cápsula é a estrutura que protege o pneumococo da fagocitose e do reconhecimento pelo sistema imunitário. Desempenha um papel de barreira física e protege as proteínas de superfície (PspA, CbpA) da inibição funcional provocada por anticorpos circulantes (Rieux, 2001). A sobrevivência intracelular contra as defesas do organismo está associada com a presença da cápsula polissacarídica, com as proteínas da superfície PspA e PspC e com a pneumolisina. A pneumolisina é uma citotoxina capaz de destruir as células do epitélio e as células fagocíticas (Bingen, 2005). A proteína A da superfície pneumocócica é necessária para o desenvolvimento de uma virulência máxima. A especificidade antigénica do polissacarídeo capsular é a base da classificação dos serotipos dos pneumococos, estando isolados mais de 90 serotipos (Rieux, 2001).

A parede do pneumococo é constituída por três estruturas associadas: peptidoglicano, ácido teicóico e ácido lipoteicóico (Rieux, 2001). O ácido teicóico é rico em galactosamina, fosfato e colina. A colina é importante na regulação da hidrólise da parede celular, durante o processo de divisão celular (Murray *et al.*, 2006).

Para atravessar a mucosa, o pneumococo utiliza o mecanismo de transcitose das imunoglobulinas de superfície, pela fixação de CbpA aos recetores de imunoglobulina. Esta migração através da matriz extracelular é favorecida pela hialuronidase, proteína de superfície ancorada ao peptidoglicano. A patogenicidade de *S. pneumoniae* também está relacionada com a capacidade das bactérias para induzir uma resposta inflamatória intensa que promove a disseminação tecidular (Bingen, 2005).

Quando a resposta imunitária é despoletada produzem-se proteínas chamadas opsoninas que promovem a fagocitose por um anticorpo específico, em combinação com o fator do complemento C3b. Contudo, o pneumococo tem uma forma de se evadir à fagocitose através da estrutura capsular, considerado o maior fator de virulência do pneumococo. O peróxido de hidrogénio libertado tem um efeito tóxico nas células do hospedeiro, podendo ser neutralizado pela catalase presente no sangue (Rieux, 2001).

A multiplicação prolongada e sustentada no sangue é a etapa que precede a passagem da BHE (Rieux, 2001). O *S. pneumoniae* consegue migrar para os espaços meníngeos por via transcelular. Esta etapa requer, inicialmente, a adesão às células endoteliais mediada pela interação da proteína de ligação colina (CbpA) com os recetores celulares de PAF

(Fator de Agregação Plaquetária). No LCR, a multiplicação de *S. pneumoniae* é rápida, devido à ausência de opsoninas, neutrófilos, imunoglobulinas e poder bactericida natural (Bingen, 2005).

A lise bacteriana espontânea ou sob o efeito dos antibióticos (Figura 10), resulta na liberação de elementos capsulares e parietais, que estimulam as citocinas e desencadeiam sequelas neurológicas (Bingen, 2005).

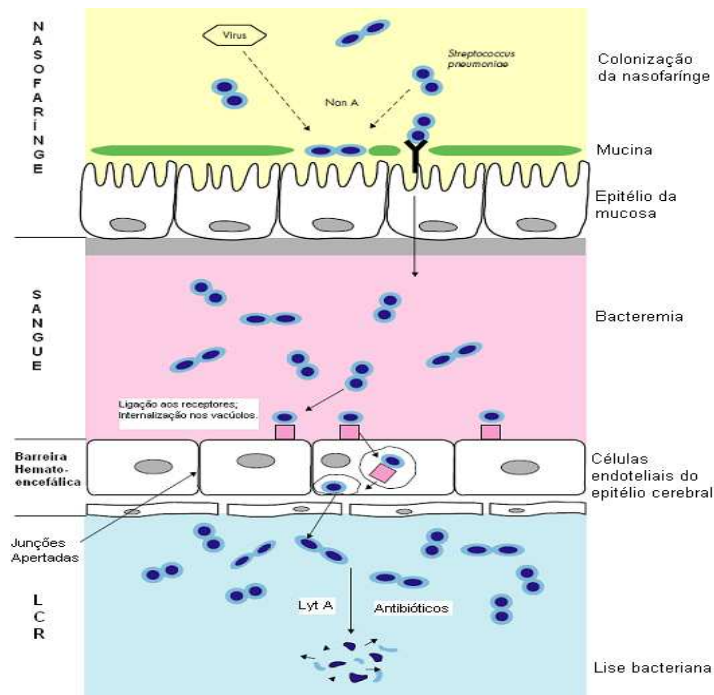


Figura 10 – Mecanismo de patogênese de *S. pneumoniae* (adaptado de Bingen, 2005).

A patologia, sinais e sintomas também se assemelham às demais meningites purulentas agudas. Em geral, esta infecção é resultado da complicação da otite média, mastoidite, sinusite, fraturas de crânio, infecções respiratórias superiores e infecções pulmonares, sendo que o alcoolismo, asplenismo e doença falciforme predispõem o paciente a este tipo de meningite (Murray *et al.*, 2006).

### 3.1.4 – Meningite por *Listeria monocytogenes*

A bactéria *Listeria monocytogenes* pertence à família Listeriaceae e é um pequeno bacilo Gram-positivo responsável por infeções graves em seres humanos e animais. É um agente patogénico intracelular, anaeróbio facultativo, não formador de esporos, móvel à temperatura ambiente e que é capaz de se multiplicar em macrófagos e na maioria das células dos tecidos do hospedeiro infetado (Berche, 1995).

A transmissão da bactéria ocorre por contacto direto com animais ou alimentos contaminados ou diretamente da mãe para o feto (Goldfine e Wadsworth, 2002).

A *L. monocytogenes* é o agente causador de listeriose humana, uma infeção potencialmente fatal de origem alimentar. As manifestações clínicas variam de gastroenterite febril para formas mais graves e invasivas, como meningite, encefalite, abortos e infeções perinatais (Dussurget, 2008).

A meningite é mais frequente em neonatos até aos 3 meses de idade, mas também pode ocorrer em adultos com idade superior a 50 anos, bem como nos doentes imunocomprometidos (Aminoff *et al.*, 2005). Surge essencialmente no verão, embora também possa aparecer esporadicamente durante todo o ano (Ferreira e Sousa, 2000).

A *L. monocytogenes* pode infetar a criança através do canal de parto ou por via transplacentária, mais frequentemente como resultado da ocorrência de bacteremia na mãe (Berche, 1995). A doença precoce, denominada granulomatose infantil-séptica, ocorre durante a gravidez e caracteriza-se por focos granulomatosos visíveis na superfície da placenta ou em vários órgãos, como fígado, rins, baço, pulmões e cérebro. A doença tardia ocorre entre 8 horas a 60 dias após o nascimento e manifesta-se como meningite (Berche, 1995; Ferreira e Sousa, 2000).

A infeção em adultos e em doentes imunocomprometidos pode ocorrer por contacto direto com o bacilo ou por ingestão de alimentos contaminados (Berche, 1995).

O ciclo de infeção de *L. monocytogenes* é regulado por várias proteínas, tais como internalina A e internalina B (codificadas pelos genes *inlA* e *inlB*), hemolisina (codificada pelo gene *hly*, conhecida como listeriolisina O ou LLO), fosfolipase C

específica de fosfatidilinositol (PI-PLC, codificada pelo gene *plcA*), fosfolipase C específica de fosfatidilcolina (PC-PLC, codificada pelo gene *plcB*) e a proteína de polimerização actina (*ACTA* codificada pelo gene *aCTA*) (Jadhav *et al.*, 2012).

O intestino humano é o ponto de entrada de *L. monocytogenes* no organismo, através das células epiteliais do ápice das microvilosidades. Posteriormente, estas bactérias difundem-se, não só pelo interior das células epiteliais, como também de uma célula para outra. Na fase seguinte, são ingeridas por macrófagos e rapidamente acidificadas por bombas de prótons dos fagolisossomas. Neste ambiente ácido, as bactérias não se podem multiplicar e tentam escapar através de reações microbicidas, tais como a destruição da membrana do fagolisossoma. Este passo crucial acontece devido à combinação de dois fatores de virulência anteriormente referidos: produção de listeriolisina O (LLO), uma exotoxina hemolítica capaz de destruir a bicamada lipídica de pH ácido do fagossoma e a fosfolipase C de fosfatidilinositol (PI-PLC), que cliva os fosfolípidos da bicamada fosfolipídica. Após a lise da membrana fagocítica, as bactérias são libertadas no citoplasma celular, onde se multiplicam rapidamente e são cercadas por filamentos de actina que as orientam para a periferia do macrófago, facilitando a transferência para outros macrófagos (Figura 11) (Berche, 1995; Dussurget, 2008).

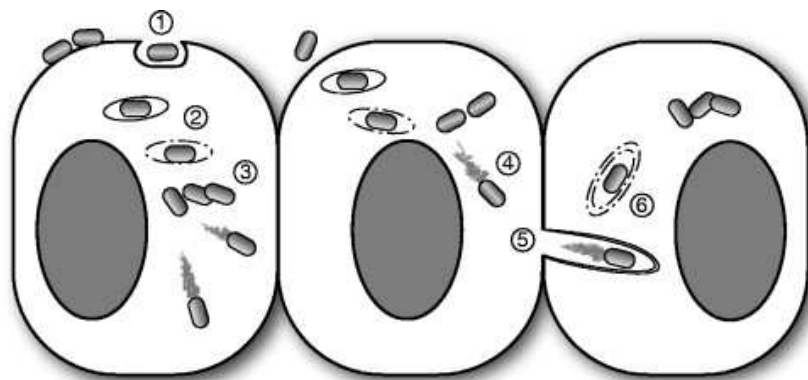


Figura 11 – Representação esquemática do ciclo de infecção de *L. monocytogenes* (adaptado de Dussurget, 2008). 1. Adesão das bactérias à célula e interiorização nos vacúolos; 2. Lise do vacúolo pelos fatores de virulência; 3. Replicação da bactéria no citoplasma; 4. Polimerização de actina; 5. Invasão da célula vizinha; 6. Novo ciclo de infecção.

Este processo pode originar septicemia, levando a *L. monocytogenes* até outras áreas do organismo, como por exemplo o SNC, onde causa meningite (Berche, 1995).

### 3.1.5 – Meningite por *Mycobacterium tuberculosis*

A meningite tuberculosa é a forma mais grave de infecção do *Mycobacterium tuberculosis*, pois pode causar a morte ou deixar sequelas neurológicas em mais da metade das pessoas afetadas (Aminoff *et al.*, 2005).

O *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch, é uma micobactéria BAAR (bacilo-álccol-ácido-resistente), parasita intracelular, aeróbia facultativa, não formadora de esporos, sem flagelos, não produtora de toxinas e que se divide a cada 16-20 horas. É um pequeno bacilo, fino e encurvado, imóvel, em forma de bastão que pode resistir a desinfetantes fracos e ao ácido gástrico, podendo sobreviver em estado latente por algumas semanas. Não cora pelo Gram, embora tenha uma parede similar à das bactérias Gram-negativas. A sua parede é muito rica em lípidos, nomeadamente em ácidos gordos de cadeia longa e ácidos micólicos (McLean *et al.*, 2007).

Este tipo de meningite pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em crianças e adultos jovens, com suscetibilidade maior nos menores de cinco anos. A vacina BCG protege cerca de 80% das pessoas, evitando a disseminação hematogénica do bacilo e o desenvolvimento de formas meníngeas (Murray *et al.*, 2006).

A meningite tuberculosa resulta, geralmente, de uma reativação da infecção latente com *M. tuberculosis*. A infecção primária, tipicamente adquirida através da inalação de gotículas contendo o bacilo, pode ser associada à disseminação hematogénica de bacilos contidos nos pulmões para as meninges e superfície do cérebro. Aqui, os bacilos permanecem em estado latente, podendo manifestar-se mais tarde dentro do espaço subaracnoide, originando a meningite tuberculosa (Aminoff *et al.*, 2005).

A patogenicidade do bacilo da tuberculose tem sido relacionada com compostos químicos localizados na sua parede celular (Figura 12). Um deles é o dimicolato de trealose, um componente lipídico tóxico, conhecido como "fator corda", capaz de inibir a migração de células polimorfonucleares. Outros compostos químicos são os sulfolípidos que, em culturas de macrófagos, foram observados a inibir a função microbicida normal, pela inibição da fusão do fagossoma-lisossoma. E, finalmente, os micosídeos (ácido micólico) que são responsáveis pela formação da cápsula, que

protege a bactéria contra propriedades microbicidas dos macrófagos dos hospedeiros (McLean *et al.*, 2007).

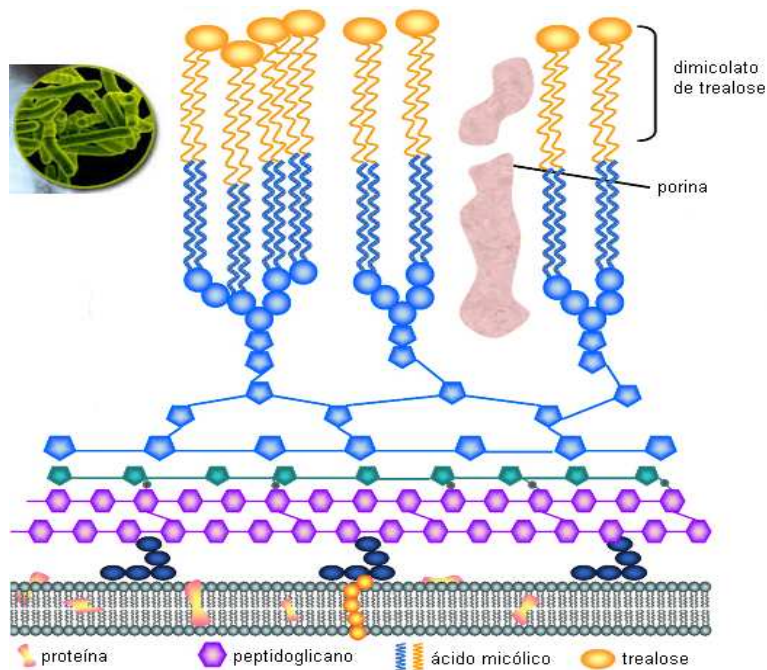


Figura 12 – Estrutura de *Mycobacterium tuberculosis* (adaptado de McLean *et al.*, 2007).

A meningite tuberculosa difere da meningite causada por outras bactérias por ter uma evolução mais demorada, mortalidade mais elevada, alterações do LCR de menor gravidade e o tratamento ser menos eficaz, com maior número de sequelas (Aminoff *et al.*, 2005).

Os sintomas observados em crianças acima de 1 ano de idade e em adultos incluem febre, dor de cabeça intensa, vômitos, rigidez da nuca e sinais de irritação meníngea (McLean *et al.*, 2007).

### 3.1.6 – Diagnóstico das Meningites Bacterianas

O exame físico da meningite bacteriana pode revelar febre e sinais de infecção sistêmica ou parameningea. A erupção petequial é observada em 50-60% dos pacientes com meningite por *N. meningitidis*. Os sinais de irritação meníngea (Figura 13) são vistos em cerca de 80% dos casos, mas estão muitas vezes ausentes nos muito jovens e nos idosos. Estes sinais incluem rigidez de nuca em flexão passiva, dor aquando flexão da coxa sobre a flexão do pescoço (sinal de Brudzinski), resistência à extensão passiva do joelho com o quadril fletido (sinal de Kernig) e dor provocada pela flexão da coxa sobre a bacia (sinal de Lasègue). O nível de consciência, quando alterado, varia de confusão leve ao coma. Sinais neurológicos focais, convulsões e paralisia de nervos cranianos podem ocorrer (Aminoff *et al.*, 2005).

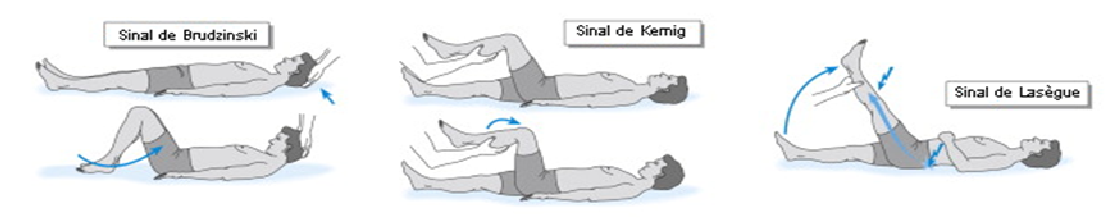


Figura 13 – Sinais de irritação meníngea (adaptado de Klingelhofer e Mentrup 2009).

O diagnóstico laboratorial, além de confirmar o diagnóstico clínico, tem grande importância epidemiológica, pois permite o isolamento e a identificação do agente etiológico para a correta profilaxia realizada pelo sistema da vigilância epidemiológica (Fonseca *et al.*, 2010).

Os principais exames realizados para o esclarecimento do diagnóstico de meningite são o exame quimiofisiológico do líquido, bacterioscopia após coloração pelo método de Gram, cultivo de líquido e aglutinação pelo látex (Murray *et al.*, 2006).

Assim, quando a amostra de LCR chega ao laboratório de microbiologia é centrifugada e o sedimento formado é utilizado para inoculação em meios de cultura apropriados e para preparar a coloração de Gram (Murray *et al.*, 2006).

De acordo com as bactérias a serem analisadas, os meios de cultura devem ser selecionados cuidadosamente, com a finalidade de fornecer condições ideais de

crescimento para os agentes patogénicos. O crescimento dos microrganismos nos diferentes meios de cultura utilizados fornece as primeiras informações para a sua identificação. É importante conhecer o potencial de crescimento de cada meio de cultura e adequar ao perfil bacteriano esperado (Fonseca *et al.*, 2010).

Os meios mais utilizados para a sementeira do líquor são o agar-chocolate e o agar-sangue (Fonseca *et al.*, 2010).

O meio agar-sangue é um meio altamente nutritivo, utilizado para o crescimento da maioria dos agentes causadores de infeção. No entanto, é particularmente útil no isolamento e identificação de agentes exigentes e para a determinação da atividade hemolítica de algumas bactérias. A verificação da capacidade hemolítica é importante na escolha dos testes complementares e diferenciais do género *Streptococcus* (Fonseca *et al.*, 2010).

O meio agar-chocolate é preparado a partir de uma base rica e adicionado de 5 a 10% de sangue desfibrinado de carneiro em condições assépticas. Contém hemina (fator X) e nicotina adenina dinucleotídeo (NAD/fator V), que são substâncias indispensáveis para o crescimento de bactérias do género *Haemophilus spp.* e outras bactérias fastidiosas, como *Neisseria spp.* e *Streptococcus pneumoniae*, que não se desenvolvem bem no agar-sangue (Fonseca *et al.*, 2010).

### ***Neisseria meningitidis***

A metodologia para o diagnóstico de doença meningocócica inclui o isolamento de *N. meningitidis* a partir de fluidos corporais normalmente estéreis, principalmente sangue ou LCR. Pode ainda fazer-se raspagem das lesões cutâneas provocadas pelo meningococo ou recolher exsudado rinofaríngeo (menos rigoroso) (WHO, 2011).

Na avaliação quimio citológica da meningite meningocócica, verifica-se contagem aumentada de leucócitos (10.000 a 30.000/mm<sup>3</sup>). O LCR está sob pressão e apresenta-se turvo (purulento) devido ao grande número de células em suspensão, predominando leucócitos polimorfonucleares. A contagem de proteínas está aumentada (25 a 800

mg/mL) e a concentração de açúcar diminuída (abaixo de 40mg/100mL) (Aminoff *et al.*, 2005).

Na avaliação microscópica do LCR (Figura 14) observam-se diplococos Gram-negativos dentro das células polimorfonucleares (Murray *et al.*, 2006).

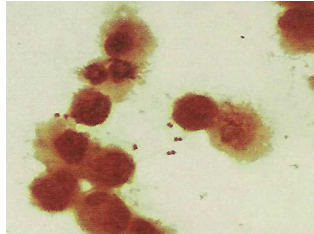


Figura 14 – Coloração de Gram do LCR com diplococos Gram-negativos de *N. meningitidis* (Fonte: Murray *et al.*, 2006).

O diagnóstico definitivo ocorre pelo isolamento de *N. meningitidis* em meio agar-chocolate ou agar-sangue (Figura 15), quando incubado a 35°C, numa atmosfera de 3 a 7% de CO<sub>2</sub>. No meio agar-sangue, as colónias jovens de *N. meningitidis* são redondas, lisas, brilhantes, convexas, acinzentadas, despigmentadas e não-hemolíticas. No meio agar-chocolate, as colónias aparecem grandes e opacas (CDC, 1998).



Figura 15 – Crescimento de *N. meningitidis* em placa de agar-sangue (Fonte: CDC, 1998).

A partir do crescimento do meningococo no meio de cultura, deve fazer-se o teste da oxidase de Kovac (Figura 16), cujo resultado é positivo (CDC, 1998).

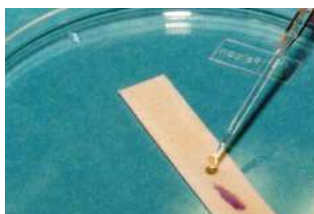


Figura 16 – Reação positiva do teste de Kovac (Fonte: Fonte: CDC, 1998).

Posteriormente, a identificação de *N. meningitidis* é baseada na observação de possíveis reações devidas à utilização da glucose, maltose, lactose ou açúcar por parte da bactéria (Figura 17). Verifica-se que *N. meningitidis* utiliza a glucose e a maltose, com produção de ácido (CDC, 1998; Ferreira e Sousa, 2000).

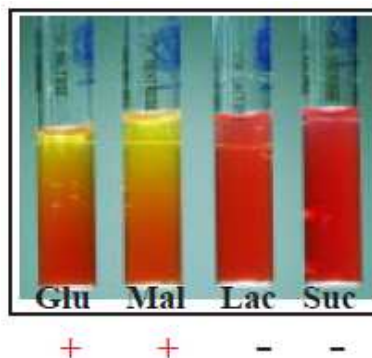


Figura 17 – Provas de identificação de *N. meningitidis* (Fonte: Fonte: CDC, 1998).

Esta identificação também pode ser efetuada utilizando o Kit comercial API® NH BioMérieux. Este kit permite a rápida identificação de *N. meningitidis* e de *H. influenzae*. A tira do API® é composta por 10 micropoços contendo substratos desidratados, que permitem a realização dos testes de identificação com base em reações enzimáticas. As reações produzidas durante a incubação são reveladas com alterações de cor (BioMérieux Clinical Diagnostics, 2013).

A detecção de antígeno capsular pode ser efetuada por métodos imunológicos como contra-imunoelektroforese, ensaios imunoenzimáticos ou aglutinação pelo látex (Wang *et al.*, 2012). O teste de aglutinação de partículas de látex é útil em doentes com meningite parcialmente tratada ou com cultura negativa. Este teste permite detetar o polissacarídeo solúvel do meningococo através de uma reação com um anticorpo específico (Ferreira e Sousa, 2000).

Em casos onde os métodos tradicionais podem falhar, é possível a utilização de ensaios de PCR (Reação de Polimerização em Cadeia), capazes de identificar a bactéria causadora da doença meningocócica, através do reconhecimento e amplificação de uma determinada parte do DNA do microrganismo (Wang *et al.*, 2012).

### ***Haemophilus influenzae***

O diagnóstico deste tipo de meningite deve ser feito por isolamento do *H. influenzae* no LCR e no sangue (hemocultura) (Ferreira e Sousa, 2000).

Na avaliação laboratorial, o LCR apresenta-se turvo e com cor branca/leitosa. A concentração de glicose e cloretos está diminuída, as proteínas elevadas e a celularidade aumentada devido à presença de neutrófilos polimorfonucleares (Aminoff *et al.*, 2005).

A avaliação microscópica (Figura 18) permite a observação de cocobacilos Gram-negativos, pequenos e pleomórficos (Murray *et al.*, 2006).

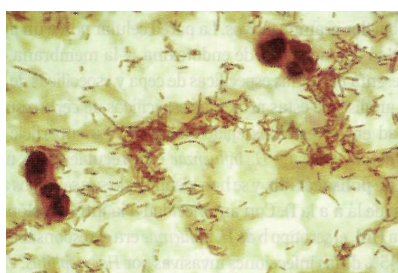


Figura 18 – Coloração de Gram do LCR com cocobacilos Gram-negativos de *H. influenzae* (Fonte: Murray *et al.*, 2006).

O *H. influenzae* é um organismo exigente que cresce melhor a 35-37°C com aproximadamente 5% de CO<sub>2</sub> e requer hemina (fator X) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (fator V) para o crescimento. O meio padrão utilizado para o crescimento de *H. influenzae* é o de agar-chocolate (Figura 19). Neste meio de cultura, as colónias aparecem grandes, redondas, lisas, convexas e opacas. Estirpes encapsuladas têm aspeto mucoidal e as colónias são menores e acinzentadas. O *H. influenzae* produz indol com um cheiro pungente, mas as placas não devem ser abertas para se sentir o cheiro das culturas (CDC, 1998).



Figura 19 – Crescimento de *H. influenzae* em placa de agar-chocolate (Fonte: CDC, 1998).

A partir do crescimento do cocobacilo no meio de cultura, deve fazer-se o teste da oxidase de Kovac, cujo resultado é positivo. Posteriormente, devem ser efetuados testes de exigência dos fatores de crescimento X e V (Figura 20), por parte da bactéria, verificando-se que este teste também é positivo (CDC, 1998).



Figura 20 – Exigência dos fatores de crescimento X e V por *H. influenzae* (Fonte: CDC, 1998).

O *H. influenzae* pode ser encapsulado com um dos seis tipos de cápsulas antigenicamente distintos e pode ser serotipado utilizando antissoros contra cada tipo de cápsula (CDC, 1998).

### ***Streptococcus pneumoniae***

Na avaliação laboratorial, o LCR apresenta-se turvo, já que contém grande quantidade de pneumococos. A bioquímica evidencia glicose e cloretos diminuídos, proteínas elevadas e celularidade muito aumentada devido à presença de neutrófilos polimorfonucleares (Aminoff *et al.*, 2005).

A observação microscópica (Figura 21) permite a identificação de diplococos Gram-positivos lanceolados, mas também podem ocorrer cocos isolados ou em cadeias curtas (CDC, 1998).

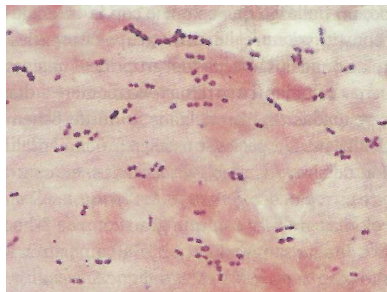


Figura 21 – Coloração de Gram do LCR com diplococos Gram-positivos de *S. pneumoniae* (Fonte: Murray *et al.*, 2006).

*S. pneumoniae* é uma bactéria exigente, que cresce a 35-37°C, com aproximadamente 5% de CO<sub>2</sub>. É geralmente cultivada em meios que contêm sangue, mas também pode crescer em agar-chocolate. Na placa agar-sangue (Figura 22), as colónias de *S. pneumoniae* aparecem pequenas, cinzentas, por vezes com aspeto mucoidal, produzindo, caracteristicamente, uma zona de alfa-hemólise (verde) (CDC, 1998).



Figura 22 – Colónias de *S. pneumoniae* em agar-sangue, com uma zona verde envolvente de alfa-hemólise (Fonte CDC, 1998).

A identificação de *S. pneumoniae* (Figura 23) é efetuada com base nos testes da catalase, optoquina e da solubilidade em bÍlis (Murray *et al.*, 2006).

A catalase é a enzima que decompõe o peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) em H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub>. O oxigénio é libertado com formação de bolhas no líquido. O teste da catalase é principalmente utilizado para diferenciar entre os cocos Gram-positivos. Todos os estreptococos são catalase-negativos (CDC, 1998).

Algumas estirpes de *S. pneumoniae* são sensÍveis à optoquina. A sensibilidade à optoquina permite identificar estreptococos alfa-hemolÍticos, como *S. pneumoniae*, embora algumas estirpes pneumocócicas sejam optoquina-resistentes (CDC, 1998).

A partir do teste de solubilidade em bÍlis (desoxicolato de sódio) é possível distinguir *S. pneumoniae* de todos os outros estreptococos alfa-hemolÍticos. *S. pneumoniae* é solúvel em bÍlis, pois o desoxicolato de sódio lisa a parede da célula pneumocócica, enquanto que todos os outros estreptococos alfa-hemolÍticos são resistentes à bÍlis (CDC, 1998).

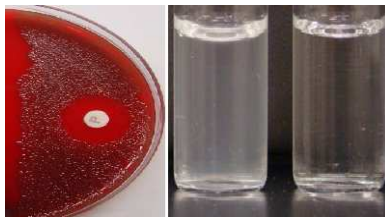


Figura 23 – À esquerda, suscetibilidade de *S. pneumoniae* à optoquina. À direita, o tubo que contém os sais biliares (mais à direita) ficou límpido, quando comparado com o tubo controlo, indicando a lise das células de *S. pneumoniae* (Fonte: CDC, 1998).

Quando os diplococos Gram-positivos são observados num esfregaço ou sedimento de LCR, a reação de aglutinação identifica o tipo de pneumococo. A aglutinação de partículas do LCR auxilia na demonstração do antígeno pneumocócico (CDC, 1998).

### ***Listeria monocytogenes***

O diagnóstico é feito pelo isolamento do agente infeccioso no líquido, sangue, líquido amniótico ou placenta (Jadhav *et al.*, 2012)

A identificação de *L. monocytogenes* é baseada nos testes de coloração de Gram, que mostra bacilos Gram-positivos pleomórficos, na motilidade típica deste microrganismo (em forma de “guarda-chuva”), na produção de ácido a partir da glicose e na hidrólise da esulina (Ferreira e Sousa, 2000).

Na coloração de Gram do LCR (Figura 24) é difícil mostrar a presença destes microrganismos, visto que normalmente estão presentes abaixo do limite de deteção. Esta evidência revela a diferença existente entre esta bactéria e os restantes agentes patogénicos do SNC (Murray *et al.*, 2006).

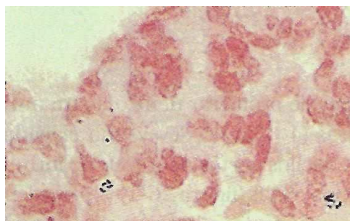


Figura 24 – Coloração de Gram do LCR com bacilos Gram-positivos de *L. monocytogenes* (Fonte: Murray *et al.*, 2006).

A bactéria proveniente de locais estéreis pode ser semeada no meio agar-sangue, pois esta não tem necessidades nutritivas especiais. Após 1 ou 2 dias de incubação, observam-se pequenas colónias redondas (Murray *et al.*, 2006). A utilização de agar-sangue é importante devido ao tipo de hemólise observado ( $\beta$ -hemólise), bem como para a verificação da prova de CAMP positiva (Ferreira e Sousa, 2000).

### ***Mycobacterium tuberculosis***

O diagnóstico da meningite tuberculosa requer sinais e sintomas de meningite associados a imagens cerebrais sugestivas de infecção por *M. tuberculosis* (Principi e Esposito, 2012; Scarborough e Thwaites, 2008).

O diagnóstico laboratorial da meningite tuberculosa é realizado através do estudo do LCR. O líquido apresenta-se límpido, com celularidade de 10 a 500 células/mm<sup>3</sup>. Inicialmente, há predomínio de células polimorfonucleares e, depois, de linfócitos, cuja contagem pode variar entre 25 a 500 células/mm<sup>3</sup>. A glicose está diminuída (abaixo de 40mg%); as proteínas aumentam gradualmente e a dosagem de cloretos está diminuída. As globulinas estão positivas (alfa e gamaglobulinas) (Thwaites *et al.*, 2009).

A baciloscopia com coloração de Ziehl-Neelsen (Figura 25) encontra-se positiva e a cultura é efetuada no meio de Lowenstein-Jensen (Principi e Esposito, 2012).

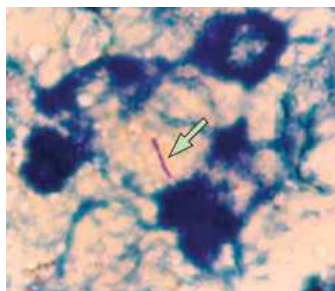


Figura 25 – Coloração de Ziehl-Neelsen do LCR com um BAAR de *M.tuberculosis* (Fonte: Scarborough e Thwaites, 2008).

### 3.1.7 – Tratamento das Meningites Bacterianas

Se há suspeita de meningite bacteriana, com base nos resultados de punção lombar, a terapia antibiótica deve ser imediata. Os antibióticos são administrados via intravenosa de forma a penetrarem no LCR. A terapia de suporte, incluindo medicamentos para reduzir a febre, pode ajudar tal como em outros tipos de meningite (Torpy *et al.*, 2007).

No tratamento da infecção meningocócica administra-se preferencialmente uma cefalosporina de largo espetro, como a ceftriaxona (Murray *et al.*, 2006). O uso intensivo da penicilina tem levado ao aparecimento de estirpes resistentes e o cloranfenicol é tóxico para o organismo humano (Aminoff *et al.*, 2005).

O tratamento profilático é recomendado para pessoas que têm contacto com pacientes portadores de meningite meningocócica. Nestes casos, administra-se rifampicina, ciprofloxacina (em dose única oral de 500mg) ou ceftriaxona (Murray *et al.*, 2006).

Para o tratamento da meningite causada por *H. influenzae*, as cefalosporinas de terceira geração, normalmente ceftriaxona ou cefotaxima, são a primeira escolha pelo seu amplo espetro de ação e, especialmente, após o aparecimento de resistências à penicilina, ampicilina ou amoxicilina (Aminoff *et al.*, 2005; Murray *et al.*, 2006).

A quimioprofilaxia preventiva é indicada para todas as crianças abaixo de 4 a 6 anos que tiveram contacto com o paciente que sofre de meningite por *H. influenzae*, a menos que tenham sido vacinadas contra esta bactéria. Recomenda-se nestes casos a administração de rifampicina, durante 2 a 4 dias (Murray *et al.*, 2006).

O tratamento da meningite pneumocócica deve ser iniciado com cefalosporinas de terceira geração até que a sensibilidade do pneumococo seja avaliada. Como algumas estirpes podem ser resistentes à penicilina ou a cefalosporinas, a vancomicina também é utilizada no início do tratamento. O tratamento dura entre 12 a 15 dias (Aminoff *et al.*, 2005; Murray *et al.*, 2006).

Há um aumento na resistência destes pneumococos aos antimicrobianos e a alteração das transpeptidases é o principal mecanismo de resistência à penicilina (Murray *et al.*, 2006).

A terapêutica atribuída para o tratamento da meningite por *L. monocytogenes*, engloba a administração de ampicilina ou penicilina, juntamente com um aminoglicosídeo nas infecções mais graves (Ferreira e Sousa, 2000) Recomenda-se o uso de Trimetoprim / Sulfametoxazol em doentes alérgicos à penicilina (Aminoff *et al.*, 2005). Em doentes com estirpes resistentes ao trimetoprim ou às tetraciclina, administra-se eritromicina (Murray *et al.*, 2006).

São utilizados quatro medicamentos para o tratamento inicial da meningite tuberculosa. Estes incluem a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol, administrados por via oral, uma vez por dia. Para estirpes sensíveis, o etambutol pode ser descontinuado, sendo que a terapia tripla continua por 2 meses, seguida de 10 meses de tratamento com isoniazida e rifampicina (Aminoff *et al.*, 2005; Thwaites *et al.*, 2009).

A isoniazida penetra livremente no LCR e tem potente e precoce atividade bactericida. A rifampicina não penetra tão facilmente no LCR, mas é fundamental no tratamento de doenças do SNC (Thwaites *et al.*, 2009). A piridoxina, também pode ser utilizada para diminuir a probabilidade de polineuropatia. Os corticosteroides estão indicados como terapêutica adjuvante em pacientes com bloqueio espinal subaracnoide (Aminoff *et al.*, 2005; Thwaites *et al.*, 2009).

### **3.1.8 – Prognóstico das Meningites Bacterianas**

Os fatores que podem afetar a recuperação da meningite bacteriana são a idade, o tipo de agente etiológico, resultados laboratoriais do LCR no momento do diagnóstico, incluindo a concentração de bactérias ou produtos bacterianos, contagem de glóbulos brancos e de concentração de glicose e o tempo de esterilização do LCR após o início da terapia. A diminuição do nível de consciência e as convulsões que ocorrem durante a hospitalização têm sido associados com o aumento da mortalidade e das sequelas neurológicas. As convulsões que são focais ou difíceis de controlar implicam uma perturbação vascular subjacente, tais como trombose venosa ou enfarte, e estão associadas com a epilepsia e outras sequelas neurológicas (Chávez-Bueno e McCracken, 2005).

A sequela neurológica mais comum de meningite bacteriana é a perda auditiva. Algum grau de perda de audição ocorre em cerca de 25% a 35% dos casos de meningite causada por *S. pneumoniae* e em 5% a 10% dos pacientes com infecção por *H. influenzae* e *N. meningitidis*. Aproximadamente 10% das crianças desenvolvem dificuldades neuromotoras e de aprendizagem, bem como problemas de fala e de comportamento (Chávez-Bueno e McCracken, 2005).

### 3.1.9 – Prevenção das Meningites Bacterianas

As vacinas têm um papel importante no controlo e prevenção das meningites bacterianas (CDC, 1998).

Os anticorpos dirigidos contra os componentes capsulares bacterianos de *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* desempenham um papel importante no desenvolvimento da imunidade contra estes organismos. A imunização com as vacinas conjugadas de *Haemophilus*, pneumococos e meningococos tem tido um impacto significativo sobre a incidência de doenças invasivas em crianças (Chávez-Bueno e McCracken, 2005).

Existem dois tipos de vacinas disponíveis contra o meningococo: as vacinas polissacáridas e as vacinas conjugadas (Chávez-Bueno e McCracken, 2005).

As vacinas polissacáridas são eficazes apenas a partir dos 2 anos de idade, não cobrindo a faixa etária de maior incidência da doença e não induzem memória imunológica prolongada. São dirigidas contra os serogrupos A, C, W135 e Y, destinando-se sobretudo à vacinação de adultos. A sua utilização é recomendada a viajantes para áreas hiperendémicas e em situação de surto. Em Portugal, apenas está comercializada a vacina Menveo® (Infomed, 2013).

As vacinas conjugadas têm eficácia a partir dos 2 meses de idade, induzem memória imunológica prolongada e destinam-se apenas ao serogrupo C. Em Portugal estão autorizadas desde 2001 a Meningitec®, a Menjugate®, a NeisVac-C® e a MenC® (Infomed, 2013). A vacina conjugada MenC® foi introduzida no Programa Nacional de

Vacinação (PNV) em janeiro de 2006, sendo administrada, atualmente, aos 3, 5 e 15 meses de idade (PNV, 2013).

Estão disponíveis vacinas para a prevenção de infeções por *H. influenzae* devidas ao serotipo b (Hib), mas não para as infeções devidas a outros serotipos ou organismos não encapsulados (CDC, 1998). O desenvolvimento de uma vacina contra o Hib e a sua introdução no PNV da maioria dos países desenvolvidos, demonstrou a elevada eficácia desta vacina, levando à quase total erradicação do serotipo b. Em Portugal, a vacina Hiberix ® é comercializada desde 1994, fazendo parte do PNV desde 2000. É administrada aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade (PNV, 2013).

Em Portugal, está disponível a vacina anti-pneumocócica conjugada Prevenar 13®, em que os antígenos capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente. Esta resposta é eficaz, mesmo em lactentes e em crianças com menos de 2 anos, grupo etário que apresenta elevado risco de formas graves de doença invasiva pneumocócica. Têm ainda a vantagem de induzirem memória imunológica, atuarem no estado de portador nasofaríngeo e, conseqüentemente, conferirem proteção indireta a não vacinados. Esta vacina não está incluída no PNV e inclui os serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. Está ainda comercializada a vacina polivalente Pneumo 23®, que contém os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. A Pneumo 23® está indicada na prevenção de pneumonias e infeções pneumocócicas sistémicas, em indivíduos de alto risco a partir dos 2 anos de idade (Infomed, 2013).

A vacina BCG protege contra as formas graves de tuberculose, como a meningite tuberculosa. Esta vacina, incluída no PNV, é administrada à nascença (PNV, 2013).

Estão em desenvolvimento e avaliação vacinas de nova geração contra a doença meningocócica e pneumocócica. Estas vacinas podem fornecer um alto grau de proteção e ampla cobertura em todos os grupos etários (WHO, 2011).

### 3.2 – Meningites Virais

As infecções virais das meninges (meningite) e do parênquima cerebral (encefalite) apresentam-se muitas vezes como estados confusionais agudos. A meningite viral é mais frequentemente causada por vírus entéricos, enquanto que a encefalite viral por exantemas da infância (Aminoff *et al.*, 2005).

A meningite e a encefalite devidas a infecções por vírus ocorrem em todas as fases da vida, desde o recém-nascido ao idoso (Rice, 2009).

A meningite viral aparece, por vezes, mencionada como 'meningite asséptica' e o termo foi introduzido porque parecia representar uma entidade etiológica específica, ou seja, pacientes com sintomas e sinais de meningite, mas com culturas bacterianas negativas (Rice, 2009).

As crianças e jovens adultos são frequentemente afetados pela meningite viral (Aminoff *et al.*, 2005), mas a sua exata incidência é desconhecida (Rice, 2009), visto que esta patologia permanece muitas vezes sem diagnóstico e é facilmente confundida com a gripe (Binetruy *et al.*, 2008).

Embora qualquer faixa etária possa ser afetada, a doença é mais comum na infância, pois um estudo da Finlândia encontrou uma incidência anual de 219 casos por 100.000 crianças com idade inferior a 1 ano, em comparação com 28 casos por 100.000 pessoas com menos de 14 anos de idade (Rice, 2009).

A patogénese das infecções virais que afetam o sistema nervoso central pode ocorrer de três formas: disseminação hematogénica de uma infeção viral sistémica, propagação neuronal do vírus por transporte axonal e desmielinização pós-infeciosa auto-imune. As mudanças patológicas na meningite viral consistem numa reação inflamatória meníngea mediada por linfócitos (Aminoff *et al.*, 2005).

As manifestações clínicas da meningite viral incluem uma tríade de sintomas e sinais de instalação aguda: dor de cabeça, febre e sinais de irritação meníngea (fotofobia, dor com o movimento dos olhos, rigidez da nuca e comprometimento leve da consciência) (Rice,

2009). Quando os sinais de irritação meníngea e de disfunção cerebral coexistem, a condição é chamada de meningoencefalite (Aminoff *et al.*, 2005).

A infecção viral sistêmica pode causar erupção cutânea, faringite, linfadenopatia, pleurite, cardite, icterícia, organomegalia, diarreia ou orquite, sendo que estes resultados podem sugerir um agente etiológico específico (Aminoff *et al.*, 2005).

Está demonstrado que numerosos vírus podem causar meningite, mas as orientações que se seguem centram-se nas meningites virais causadas pelos enterovírus, pelo vírus herpes simplex (HSV-1, HSV-2) e pelo vírus da parotidite, não só pela importância que estes têm como causadores de doença meníngea, mas também pela possibilidade de ocorrerem em surto, provocando inquietação social (Rice, 2009; SARA, 1999).

### **3.2.1 – Meningite por Enterovírus**

Os enterovírus pertencem ao grupo *Picornaviridae* e incluem mais de 70 serotipos, incluindo os vírus Coxsackie A e B e os vírus Echo (Rice, 2009; SARA, 1999).

Ainda que todos possam provocar doença, só são isolados, com certa regularidade no LCR, os vírus Coxsackie B (6 tipos) e certos vírus Echo (Rice, 2009).

Estes vírus podem causar erupção cutânea, que pode ser eritematosa e maculopapular vesicular, aparecendo nas palmas das mãos, solas dos pés e no interior da boca, ou ainda um exantema na cavidade oral (herpangina) (Rice, 2009). Podem ainda ser responsáveis por gastroenterite, pericardite e miocardite (Aminoff *et al.*, 2005).

A transmissão do enterovírus faz-se por via fecal-oral e, possivelmente, oral-oral, sendo que o reservatório do vírus é o Homem. A transmissão da doença é favorecida por condições deficitárias de higiene e pode ocorrer durante a fase aguda da doença ou até várias semanas após o início da infecção, pois a excreção de vírus pelas fezes persiste mesmo na presença de altos níveis de anticorpos. O período de incubação do enterovírus varia de 3 a 6 dias (SARA, 1999). A maioria das infecções é assintomática e ocorrem sazonalmente no final do verão e no outono (Rice, 2009).

### **3.2.2 – Meningite por *Herpes Simplex Vírus***

Os vírus Herpes Simplex (HSV) são vírus cosmopolitas da família Herpesviridae e de altíssima prevalência. Estima-se que em todo o mundo, aproximadamente, 60 a 80% das pessoas sejam seropositivas para o HSV1, 10 a 20% para o HSV2 e, mais de 90% da população, na faixa etária dos 40 anos, tenha anticorpos para o HSV1 e HSV2 (Rice, 2009). Porém, a infecção primária é sintomática e tende a ser mais grave do que as infecções recorrentes, as quais são, na maioria das vezes, decorrentes de stress emocional (Rice, 2009).

Apresenta distribuição regular durante todo o ano e a sua transmissão ocorre, maioritariamente, por contacto direto com as lesões infetadas, podendo, também, ocorrer através de secreções que contenham o vírus (Rice, 2009).

As infecções do SNC são raras em adultos, porém, existem relatos de meningite devido ao HSV2, mesmo na ausência de lesões genitais. A meningite herpética apresenta-se, na maioria das vezes, como uma doença com bom prognóstico, sem descrição de sequelas neurológicas permanentes. No entanto, na ocorrência de complicações por propagação para outras áreas do SNC, apresenta uma evolução mais grave, tanto em termos de sequelas, como na probabilidade de morte (Binetruy *et al.*, 2008).

É interessante ressaltar que a meningite de Mollaret, síndrome caracterizada por episódios sucessivos de meningite viral, de carácter benigno, tem sido associada com o HSV2 (Rebimbas *et al.*, 2011).

### **3.2.3 – Meningite por Vírus da parotidite**

O vírus da parotidite pertence ao grupo *Paramyxoviridae* e pode provocar meningite uma semana antes ou duas semanas após um episódio de parotidite. A meningite causada por este vírus manifesta-se em cerca de 10% dos casos de parotidite e os sintomas, normalmente benignos, duram 7 a 10 dias, sem complicações a longo prazo (Rice, 2009).

A transmissão do vírus faz-se pela disseminação de gotículas ou por contacto direto com a saliva de pessoas contaminadas (espirro, tosse, beijo), sendo o Homem o seu reservatório (Figura 26). O período de incubação do vírus varia de 12 a 25 dias (SARA, 1999).

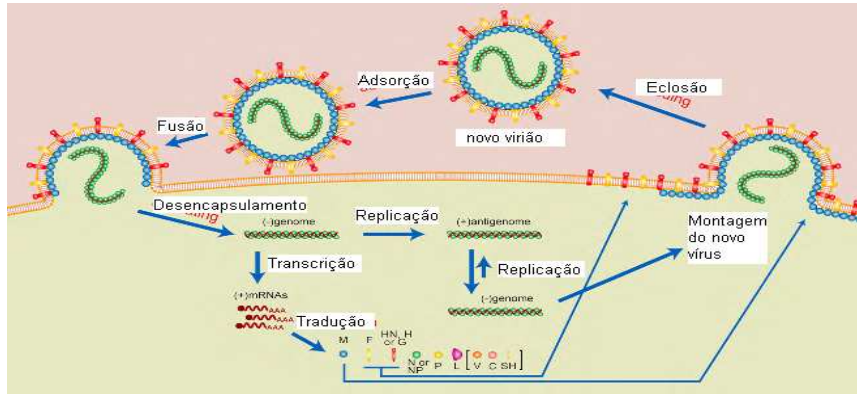


Figura 26 – Esquema do ciclo de vida dos vírus *Paramyxoviridae* (Fonte: Harrison *et al.*, 2010).

### 3.2.4 – Diagnóstico das Meningites Virais

Para efetuar o diagnóstico das meningites virais deve proceder-se à punção lombar, para análise do LCR ou à recolha de sangue (hemograma) (Rice, 2009).

Na meningite viral, a pressão do LCR encontra-se normal ou aumentada (Aminoff *et al.*, 2005). Observa-se um líquido límpido, uma pleocitose linfocítica ou monocítica, com contagens de células geralmente inferiores a 1000/mL (Rice, 2009). A pleocitose polimorfonuclear pode ocorrer no início de meningite viral, enquanto que os glóbulos vermelhos podem ser vistos na encefalite por Herpes Simplex (Aminoff *et al.*, 2005). A concentração de proteínas está normal ou ligeiramente aumentada, geralmente 80-200 mg / dL (Rice, 2009). A percentagem de glicose é geralmente normal, mas pode ficar reduzida na papeira, herpes zoster, herpes simplex ou encefalite (Aminoff *et al.*, 2005).

O hemograma pode mostrar uma contagem normal de células brancas, leucopenia ou leucocitose leve. A amilase está frequentemente elevada na meningite causada por vírus da parotidite (Aminoff *et al.*, 2005).

A utilização da técnica PCR para análise e diagnóstico da meningite viral e da encefalite também é bastante importante em laboratório. A técnica pode detetar 10 cópias de uma sequência de ácido nucleico, substituindo a cultura celular convencional e, pode detetar serotipos de enterovírus não cultiváveis, cujos resultados estão disponíveis rapidamente. Quando efetuada em tempo útil, a PCR pode ser custo-efetiva, reduzindo investigações desnecessárias e aumentando a eficácia do tratamento (Rice, 2009).

### **3.2.5 – Tratamento das Meningites Virais**

Não existe nenhuma terapia específica para o tratamento da meningite viral. A dor de cabeça e a febre podem ser tratadas com paracetamol. A aspirina deve ser evitada, especialmente em crianças e adultos jovens, por causa de sua associação com a síndrome de Reye. Os corticosteroides não têm nenhum benefício comprovado exceto em síndromes imunomediadas pós-infecciosas (Aminoff *et al.*, 2005).

### **3.2.6 – Prognóstico das Meningites Virais**

O prognóstico para a meningite viral é muito melhor do que no caso da meningite bacteriana, pois a maioria das pessoas recupera completamente apenas com o tratamento dos sintomas (Aminoff *et al.*, 2005; Rice, 2009).

### **3.2.7 – Prevenção das Meningites Virais**

A vacina contra a parotidite, VASPR, foi introduzida no PNV português em 1987. É administrada, inicialmente, aos 15 meses e reforçada aos 5 ou 6 anos de idade. A doença é considerada infetocontagiosa, implica um período de evicção escolar e está incluída na lista das Doenças de Declaração Obrigatória, desde 1987 (PNV, 2013).

A prevenção das meningites por Enterovírus e Vírus Herpes Simplex inclui essencialmente medidas de higiene pessoal, ambiental e alimentícia (Rice, 2009).

### 3.3 – Meningites Fúngicas

A meningite fúngica é uma forma grave de meningite que normalmente é limitada a pessoas com comprometimento do sistema imune (Murray *et al.*, 2006).

Numa pequena fração dos pacientes com infecções fúngicas sistêmicas (micoses), os fungos invadem o sistema nervoso central para produzir meningite ou lesões intraparenquimatosas (Aminoff *et al.*, 2005).

O abuso de drogas por via intravenosa torna-se numa potencial via de infecção por *Candida* e *Aspergillus*. Por outro lado, as infecções meníngeas por *Coccidioides*, *Blastomyces* e *Actinomyces* geralmente ocorrem em indivíduos previamente saudáveis. A meningite por *Cryptococcus* (causa mais comum de meningite fúngica nos Estados Unidos) e a infecção por *Histoplasma* podem ocorrer tanto em pacientes saudáveis como em imunocomprometidos. A meningite criptocócica é a infecção fúngica mais comum do SNC (Aminoff *et al.*, 2005).

A patogénese das meningites fúngicas ocorre por disseminação hematogénica a partir dos pulmões, coração, trato gastrointestinal ou genito-urinário, da pele, ou por extensão direta dos sítios parameníngeos como as órbitas ou os seios paranasais até ao SNC. A invasão das meninges a partir de um foco de infecção contíguo é particularmente comum na mucormicose, mas também pode ocorrer na aspergilose e na actinomicose (Aminoff *et al.*, 2005).

Os sintomas mais comuns incluem dor de cabeça e letargia ou confusão. Náuseas, vômitos, perda de visão, convulsões ou fraqueza podem ser observados, enquanto que a febre parece estar ausente (Aminoff *et al.*, 2005).

Um exame cuidadoso da pele, órbitas, seios e tórax pode revelar evidência de infecção fúngica sistémica. O exame neurológico pode mostrar sinais de irritação meníngea, um estado confusional, papiledema, perda visual, exoftalmia, paralisia ocular e anormalidades neurológicas focais como hemiparesia (Aminoff *et al.*, 2005).

Quando um paciente diabético com acidose apresenta queixas de dor facial ou ocular, secreção nasal ou perda visual deve urgentemente alertar o médico para a probabilidade de infecção por *Mucor* (Aminoff *et al.*, 2005).

O *Cryptococcus* pode causar compressão da medula espinal e levar a perda de sensibilidade ao longo das pernas e tronco (Viviani, 1996).

### **3.3.1 – Meningite por *Cryptococcus neoformans***

O *Cryptococcus neoformans* é uma levedura encapsulada que causa criptococose tanto no Homem como em animais. Este tipo de infecção é mais frequente e potencialmente fatal em pacientes com SIDA (Viviani, 1996).

A criptococose pulmonar é a forma mais comum de infecção, mas muitas vezes não é diagnosticada. Este tipo de criptococose pode permanecer latente ou pode causar uma pneumonia inespecífica. A infecção pode disseminar-se em silêncio para o SNC, mesmo em casos de resolução espontânea dos focos pulmonares, sendo a meningite a manifestação clínica mais grave e, se não tratada, pode tornar-se fatal em praticamente todos os casos (Viviani, 1996).

### **3.3.2 – Diagnóstico das Meningites Fúngicas**

A meningite fúngica é geralmente uma doença subaguda que clinicamente se assemelha à meningite tuberculosa. Uma história de um fator predisponente, como carcinoma, SIDA, diabetes, transplante de órgãos, tratamento com corticosteroides ou agentes citotóxicos, antibioticoterapia prolongada e uso de drogas intravenosas aumentam a suspeita de infecção oportunista. Pacientes que viajaram para zonas onde os fungos são endêmicos também podem sofrer de meningite fúngica (Aminoff *et al.*, 2005).

As meningites fúngicas imitam um abscesso cerebral e outras meningites subagudas ou crónicas, tais como as devidas a tuberculose ou sífilis (Aminoff *et al.*, 2005).

A radiografia de tórax pode mostrar linfadenopatia hilar, cavitação ou derrame pleural. A tomografia computadorizada ou ressonância magnética pode demonstrar lesões de massa intracerebrais associadas a *Cryptococcus* ou hidrocefalia (Aminoff *et al.*, 2005).

A pleocitose linfocítica até 1000 células/mL é comum, mas uma contagem normal de células pode ser observada no início de meningite por fungos. As contagens de células normais são comuns em pacientes imunocomprometidos. Na infecção por *Aspergillus* há, normalmente, uma pleocitose polimorfonuclear (Murray *et al.*, 2006).

A pressão do LCR pode ser normal ou elevada e o fluido é geralmente claro, mas pode ser viscoso na presença de numerosos *Cryptococcus* (Viviani, 1996).

A concentração de proteínas no LCR pode ser inicialmente normal, posteriormente sobe, mas geralmente para níveis não superiores a 200 mg/dL. Níveis mais elevados (<1 g/dL) sugerem bloqueio subaracnoide. A concentração de glicose é normal ou reduzida, mas raramente inferior a 10 mg/dL (Murray *et al.*, 2006).

O exame microscópico de esfregaços de Gram, juntamente com preparações de tinta da china podem revelar o organismo infetante (Murray *et al.*, 2006).

Microscopicamente, o *C. neoformans* é uma levedura encapsulada, de forma esférica ou ovalada. Esta forma pode ser observada através da coloração com tinta da china (Figura 27), que revela halos de contorno liso e que representa a cápsula polissacarídica extracelular (Murray *et al.*, 2006).



Figura 27 – Preparação com tinta da china, evidenciando a cápsula de *Cryptococcus neoformans* (Fonte: Murray *et al.*, 2006).

Culturas fúngicas de LCR e de outros fluidos e tecidos corporais devem ser obtidas, mas muitas vezes são negativas (Aminoff *et al.*, 2005).

Os estudos sorológicos de LCR incluem antígenos criptocócicos e anticorpos de coccidioides de fixação do complemento. O estudo com antígenos criptocócicos é mais sensível do que a preparação com tinta da china para a detecção de *Cryptococcus* e, deve ser sempre procurado tanto no LCR como no sangue, quando este organismo é suspeito (Aminoff *et al.*, 2005).

Na suspeita de mucormicose, a biópsia do tecido afetado (geralmente mucosa nasal) é essencial (Aminoff *et al.*, 2005).

### **3.3.3 – Tratamento das Meningites Fúngicas**

Para a maioria dos organismos que causam meningite fúngica, o tratamento é iniciado com desoxicolato de anfotericina B, 1 mg por via intravenosa. No dia seguinte, é continuado com 0,3 mg/kg por via intravenosa e a administração é efetuada em dextrose a 5%, durante 2 a 3 horas. O tratamento geralmente é continuado durante 12 semanas (Aminoff *et al.*, 2005).

A nefrotoxicidade é comum com a anfotericina B, sendo por vezes necessário forçar a interrupção da terapia durante 2 a 5 dias. Formulações mais recentes, baseadas em lípidos (anfotericina B lipossomal) são menos nefrotóxicas e podem ser utilizados em pacientes que desenvolvem a nefrotoxicidade referida (Aminoff *et al.*, 2005).

Em pacientes com meningite por Coccidioides ou naqueles que não respondem à terapia intravenosa, a administração de anfotericina B por via intratecal é uma solução adicional (Aminoff *et al.*, 2005).

Para os pacientes com SIDA e meningite criptocócica, que não respondem à anfotericina B em monoterapia, o fluconazol pode ser adicionado ao tratamento numa dose inicial de 400 mg, seguido por 200 mg/dia, por via oral ou por via intravenosa, durante pelo menos 10 a 12 semanas. A terapia de manutenção a longo prazo com o fluconazol, 100-200 mg/dia por via oral, pode também reduzir o risco de recorrência de

meningite criptocócica em doentes com SIDA, após o tratamento bem sucedido (Aminoff *et al.*, 2005).

### **3.3.4 – Prognóstico das Meningites Fúngicas**

As taxas de mortalidade na meningite fúngica continuam elevadas. As complicações da terapêutica são frequentes, bem como o enfraquecimento neurológico (Aminoff *et al.*, 2005).

### **3.3.5 – Prevenção das Meningites Fúngicas**

A prevenção das meningites fúngicas é efetuada com base na educação da população para promoção da saúde e adoção de medidas de higiene, de forma a prevenir e controlar este tipo de infeções (Viviani, 1996).

### **3.4 – Meningites Parasitárias**

As infecções por parasitas são importantes causas de doença do SNC, particularmente em pacientes imunodeprimidos e em certas regiões do mundo. A meningite parasitária é mais comum em países pouco desenvolvidos e é normalmente causada por parasitas encontrados na água, comida ou solos contaminados (Aminoff *et al.*, 2005).

#### **3.4.1 – Meningite por *Angiostrongylus cantonensis***

O *Angiostrongylus cantonensis* é um helminta endêmico no sudeste da Ásia e Havai. O reservatório deste parasita são os roedores e a infecção é transmitida por ingestão de moluscos crus contaminados com larvas. As larvas migram para o cérebro, onde se desenvolvem e originam meningite com eosinofilia (Murray *et al.*, 2006).

A maioria dos pacientes queixa-se de dor de cabeça e, cerca de metade, de rigidez na nuca, vômitos, febre e parestesias (Aminoff *et al.*, 2005).

#### **3.4.2 – Meningoencefalite por *Naegleria fowleri***

A ameba *Naegleria fowleri* causa meningoencefalite amebiana primária em pacientes jovens, previamente saudáveis, expostos a água contaminada. As amebas entram para o SNC através da placa cribiforme, produzindo uma meningoencefalite difusa que afeta a base dos lobos frontais e da fossa posterior (Murray *et al.*, 2006).

É caracterizada por dor de cabeça, febre, náuseas, vômitos, sinais de irritação meníngea e estado mental desordenado (Aminoff *et al.*, 2005).

#### **3.4.3 – Diagnóstico das Meningites Parasitárias**

Na meningite eosinofílica, a análise do LCR encontra-se fora dos padrões normais. A maioria dos pacientes tem leucocitose de 150-1500/mL, discreta elevação de proteínas e glicose normal. A larva pode ser encontrada no líquido (Aminoff *et al.*, 2005).

Na meningoencefalite amebiana primária, a análise do LCR mostra uma pleocitose polimorfonuclear com a percentagem de proteínas elevada e glicose baixa. Os trofozoítos refratáveis e altamente móveis podem ser vistos em prepações de LCR centrifugado (Aminoff *et al.*, 2005).

#### **3.4.4 – Tratamento das Meningites Parasitárias**

A meningite eosinofílica é tratada com mebendazol 100 mg, duas vezes por dia, por via oral, durante 5 dias. O albendazol, tiabendazol, mebendazol e ivermectina também têm sido utilizados para o tratamento. Analgésicos, corticosteroides e redução da pressão do LCR por punções lombares repetidas podem ser consideradas (Aminoff *et al.*, 2005).

No caso da meningoencefalite amebiana primária o tratamento é efetuado com anfotericina B, por via intravenosa. Também pode ser considerada a combinação de anfotericina B, rifampicina, cloranfenicol ou cetoconazol (Aminoff *et al.*, 2005).

#### **3.4.5 – Prognóstico das Meningites Parasitárias**

A doença aguda de meningite eosinofílica resolve-se, geralmente, de forma espontânea em duas semanas, embora a parestesia possa durar mais tempo (Aminoff *et al.*, 2005).

A meningoencefalite amebiana primária pode ser fatal dentro de 1 semana, caso o tratamento não seja eficaz (Aminoff *et al.*, 2005).

#### **3.4.6 – Prevenção das Meningites Parasitárias**

A educação geral para o consumo de água potável, alimentos devidamente lavados e cozinhados é a medida preventiva mais eficaz no combate das meningites causadas por parasitas (Aminoff *et al.*, 2005).

## IV – CONCLUSÃO

A expressão epidemiológica das meningites microbianas depende de fatores como o agente etiológico, aglomerados populacionais, características socioeconômicas dos grupos populacionais e do clima.

As meningites bacterianas são, do ponto de vista clínico, as mais graves. As três espécies responsáveis pela maioria dos casos de meningite bacteriana são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Neisseria meningitidis* (meningococo). A meningite meningocócica, pela magnitude, gravidade e potencial de ocasionar surtos e epidemias, apresenta maior importância em termos de saúde pública.

As meningites virais apresentam menor gravidade que as bacterianas e podem expressar-se através de surtos.

As meningites fúngicas e parasitárias ocorrem com menor frequência que as anteriores, essencialmente em pacientes imunodeprimidos, mas apresentam elevada taxa de mortalidade.

O bom prognóstico das meningites microbianas está baseado no diagnóstico e tratamento precoces. Para tal, deve existir um conhecimento aprofundado do agente infeccioso, bem como da antibioticoterapia adequada ao tipo de agente diagnosticado. Adicionalmente, medidas de controle e prevenção, tais como vacinas e quimioprofilaxia, são ferramentas importantes para controlar a doença e diminuir as suas sequelas.

## V – BIBLIOGRAFIA

Aminoff, M., Greenberg, D., e Simon, R. (2005). *Clinical Neurology*. 6ª Edição. San Francisco, McGraw-Hill.

Berche, P. (1995). Physiopathologie des infections à *Listeria monocytogenes*. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 25, pp 197-209.

Binetruy, C. *et alii*. (2008). Méningite herpétique chez 11 patients. *Médecine et maladies infectieuses*. 38, pp 141-145.

Bingen, É. (2005). Physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 8 (4, julho-agosto), pp 248-254.

BioMérieux Clinical Diagnostics (2013). CNS Infections. [Em linha]. Disponível em <[http://www.biomerieux-diagnostics.com/servlet/srt/bio/clinical-diagnostics/dynPage?open=CNL\\_HCP\\_INF\\_CNS](http://www.biomerieux-diagnostics.com/servlet/srt/bio/clinical-diagnostics/dynPage?open=CNL_HCP_INF_CNS)>. [Consultado em 25/05/2013].

Blasi, P. *et alii*. (2007). Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 59 (maio), pp 454-477.

Borderon, J. (1995). Haemophilus influenzae: colonisation et infection. *Archives de Pédiatrie*. 2 (março), pp 249-254.

Caesar, N., Myers, K. e Fan, X. (2013). Neisseria meningitidis serogroup B vaccine development. *Microbial Pathogenesis*. 57(fevereiro), pp 33-40.

Calado, R. *et alii*. (2011). Complicated Meningitis caused by a rare serotype of *Haemophilus influenzae* in Portugal. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 69, pp 111-113.

Cardoso, F., Brites, D. e Brito, M. (2010). Looking at the blood brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Research Reviews*. 64, pp 328-363.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (1998). *Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae*. World Health Organization.

Chávez-Bueno, S. e McCracken, G. (2005). Bacterial Meningitis in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 52, pp 795-810.

Dussurget, O. (2008). New Insights into Determinants of *Listeria monocytogenes* Virulence. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 270, pp 1-38.

Ferreira, W. e Sousa, C. (2000). *Microbiologia Volume 2*. Lisboa, Lidel edições técnicas Lda.

Fonseca, F. et alii. (2010). Diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 10 (1, janeiro/abril), pp 77-81.

Goldfine, H. e Wadsworth, S. (2002). Macrophage intracellular signaling induced by *Listeria monocytogenes*. *Microbes and Infection*. 4, pp 1335-1343.

Gomar, S. et alii. (2009). Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. *Estudos de Biologia, Ambiente e Diversidade*. 31 (73/74/75, jan/dez), pp 93-102.

Graaff, V. (2002). *Human Anatomy*. 6ª Edição. New York, McGraw-Hill Companies Inc.

Harrison, M., Sakaguchi, T. e Schmitt, A. (2010). Paramyxovirus assembly and budding: Building particles that transmit infections. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 42, pp 1416-1429.

Infomed (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>>. [Consultado em 2013-05-15].

Jadhav, S., Bhavé, M. e Palombo, E. (2012). Methods used for the detection and subtyping of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Microbiological Methods*. 88 (janeiro), pp 327-341.

Klingelhofer, J. e Mentrup, H. (2009). Tipps fur die Stationsarbeit. *Klinikleitfaden Neurologie*. Alemanha, Elsevier Germany Munich, pp 1-47.

Leão, R. (1997). *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Brasil, Editora CEJUP.

Lin, K. e Sá, P. (2002). Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos dos Agentes Antibacterianos no Sistema Nervoso Central. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 31 (1-2), pp 25-30.

Machado, A. (2005). *Neuroanatomia Funcional*. 2ª Edição. Rio de Janeiro, Atheneu.

McLean, K. *et alii*. (2007). Structure, function and drug targeting in *Mycobacterium tuberculosis* cytochrome P450 systems. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 464 (abril), pp 228-240.

Moxon, E. *et alii*. (1994). Adaptive evolution of highly mutable loci in pathogenic bacteria. *Current Biology*. 4 (janeiro), pp 23-24.

Murray, P., Rosenthal, K. e Pfaller, M. (2006). *Microbiología médica*. 5ª Edição. Madrid, Elsevier Imprint.

Nolte, J. (2009). *The Human Brain: an introduction to its functional anatomy*. 6ª Edição. Philadelphia, Mosby Inc.

Olivier, L. *et alii*. (2010). Mechanisms of meningeal invasion by a bacterial extracellular pathogen, the example of *Neisseria meningitides*. *Progress in Neurobiology*. 91, pp 130-139.

PNV – Programa Nacional de Vacinação (2013). [Em linha]. Disponível em <[http://www.infopedia.pt/\\$programa-nacional-de-vacinacao-\(pnv\)](http://www.infopedia.pt/$programa-nacional-de-vacinacao-(pnv))>. [Consultado em 2013-05-15].

Principi, N. e Esposito, S. (2012). Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis*. 92, pp 377-383.

Ramakrishnan, K., Levin, M. e Faust, S. (2009). Bacterial meningitis and brain abscess. *Nervous System Infections*. 37 (11), pp 567-573.

- Rebimbas, S., Guedes, R. e Pereira, S. (2011). Meningite asséptica recorrente – Meningite de *Mollaret*. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 42 (1, janeiro/fevereiro), pp 17-19.
- Rice, P. (2009). Viral meningitis and encephalitis. *Nervous System Infections*. 37, pp 574-578.
- Rieux, V. (2002). Les facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae*. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 32, pp 1-12.
- Sadoun, T. e Singh, A. (2009). Adult Acute Bacterial Meningitis in the United States. *Emergency Medicine Practice*. 11 (9, setembro).
- SARA – Sistema de Alerta e Resposta Adequada (1999). *Meningite: normas de procedimento*. 2ª Edição. Lisboa, Direcção Geral de Saúde.
- Scarborough, M. e Thwaites, G. (2008). The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *The Lancet Neurology*. 7 (julho), pp 637-648.
- Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2005). *Anatomia & Fisiologia*. 6ª Edição. Loures, Lusociência.
- Snell, R. (2003). *Neuroanatomia Clínica para Estudantes de Medicina*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A.
- Taha, M. *et alii*. (2002). The duality of virulence and transmissibility in *Neisseria meningitidis*. *TRENDS in Microbiology*. 10 (8, agosto), pp 376-382.
- Thwaites, G. *et alii*. (2009). British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*. 59, pp 167-187.
- Torpy, J. *et alii*. (2007). Meningitis. *The Journal of the American Medical Association*. 297 (1, janeiro).
- Viviani, M. (1996). Cryptococcal meningitis: Diagnosis and treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 6, pp 169-173.

Wang, X. *et alii.* (2012). Clinical Validation of Multiplex Real-Time PCR Assays for Detection of Bacterial Meningitis Pathogens. *Journal of Clinical Microbiology*. 50 (3, março), pp 702-708.

Weiss, N. *et al.* (2009). The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1788, pp 842-857.

WHO – World Health Organization (2011). Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 86 (47), pp 521-540.

WHO – World Health Organization (2012). Bacterial Meningitis. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html>>. [Consultado em 11/04/2013].