

ESTUDO SOBRE AS FORMAS DE DIAGNÓSTICO DA MENINGITE BACTERIANA

Natalia Valença Lopes Pinheiro ¹, Francis W. Obara², Nogueira Perez Avila³

RESUMO

Este artigo tem o objetivo de compreender as formas de diagnóstico da meningite bacteriana, como forma de contribuir para um melhor prognóstico da doença. Sendo assim, este trabalho traz informações sobre a patogenia, diagnóstico clínico e laboratorial e as formas de tratamento, de modo a entender a influência do diagnóstico na farmacoterapia. É uma revisão da literatura sobre os principais objetivos do tema

Palavras-chave: Meningite bacteriana, Consequência, Tratamento

ABSTRACT

This article aims to understand the diagnosis of bacterial meningitis as a way to contribute to a better prognosis of the disease. Thus, this paper provides information on pathogenesis, clinical and laboratory diagnosis and treatment methods, in order to understand the influence of diagnosis on pharmacotherapy. It is a literature review about the main objectives of the theme.

Keywords: Bacterial Meningitis, Diagnosis, Treatment

¹ Acadêmica do curso bacharelado de farmácia. ² Coordenador do Instituto de Ensino Superior de Londrina. ³ Graduado em Tecnologia e Processamento de Dados, Graduado em Licenciatura Plena em Informática, Especialista em Ciência da Computação e Mestre em Telecomunicações, Doutor em Ciência da Educação, Pós-Doutor em Educação Docente de vários cursos de Graduação da Faculdade Integrado – INESUL.

INTRODUÇÃO

A meningite é um processo inflamatório que envolvem duas membranas cerebrais a pia-máter e aracnoide e o líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo ser causado por diversos fatores, infecciosos ou não. O processo inflamatório não infeccioso pode ser desencadeado por substâncias químicas ou tumores. As de origem infecciosa, causada por bactérias e vírus, são as mais importantes do ponto de vista da saúde pública, devido à sua maior ocorrência. (TEIXEIRA, 2018)

No Brasil, a meningite bacteriana é endêmica, com ocorrência de surtos de forma esporádica. A taxa de incidência tem diminuído nos últimos anos, sendo registrado menos de um caso para cada 100 mil habitantes entre os anos de 2014 e 2016. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo mais prevalente em crianças menores de 5 anos de idade, sendo os maiores coeficientes de incidência registrados em lactentes logo no primeiro ano de vida, essa maior prevalência é devido a formação imatura de sua barreira encefálica, propiciando uma maior facilidade das bactérias chegar nas membranas encefálicas. sendo os maiores coeficientes de incidência registrados em lactentes logo no primeiro ano de vida. Nos surtos esporádicos e epidemias, existe uma mudança na faixa etária acometida, tendo uma maior incidência em adolescentes e adultos jovens. (TEIXEIRA, 2018)

Com relação aos níveis de letalidade da doença, foram registrados em torno de 20% nos últimos anos, chegando a quase 50% na forma mais grave. No ano de 2017, com base nos resultados obtidos por sistema de notificação epidemiológica, foram registrados 15.247 casos confirmados. (TEIXEIRA, 2018)

Existem três principais agentes etiológicos causadores da meningite bacteriana: *N.*

meningitidis, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Sendo *N. meningitidis* é o principal agente etiológico, seguido de *S. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* e *H. influenzae*. (CORDEIRO, 2013)

As infecções causadas pelas bactérias *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae* podem limitar-se à nasofaringe ou evoluir para septicemia ou

meningite. A infecção pela *N. meningitidis* pode provocar meningite aguda, meningococemia e as duas formas clínicas associadas: meningite meningocócica com meningococemia, a qual se denomina Doença Meningocócica. A vigilância da doença meningocócica é de grande importância para a saúde pública em virtude da magnitude e gravidade da doença, bem como do potencial de causar epidemias. (BRASIL, 2010)

Em geral a transmissão é de pessoa a pessoa, através das vias respiratórias, por gotículas e secreções da nasofaringe, havendo necessidade de contato próximo, residentes da mesma casa, pessoas que compartilham o mesmo dormitório ou alojamento, comunicantes de creche ou escola, ou contato direto com as secreções respiratórias do paciente. O período de incubação em geral são de 2 a 10 dias, em média 3 a 4 dias. Pode haver alguma variação em função do agente etiológico responsável. (BRASIL, 2019)

A identificação etiológica da meningite bacteriana permite a introdução de terapia adequada, além das formas adequadas de medidas de controle, a exemplo da quimioprofilaxia para os casos de doença meningocócica e meningite causada pelo *H. influenzae*, bem como o monitoramento do perfil epidemiológico da doença. A falta de diagnóstico etiológico pode interferir nessas condutas. Para o encerramento dos casos de meningite, faz-se necessário que a ficha de investigação seja preenchida sistematicamente de forma adequada, a fim de que haja coerência entre dados clínicos e laboratoriais, com a identificação do agente etiológico, especificação do caso e critério de confirmação, visando à qualidade da informação a ser gerada. (BRASIL, 2019)

DESENVOLVIMENTO

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da meningite bacteriana aguda se inicia na nasofaringe após a colonização. Ocorre a replicação bacteriana no espaço subaracnoideo e a uma liberação de componentes bacterianos que atingem o endotélio cerebral,

que vão desencadear um processo inflamatório com liberação de citocinas. Com o aumento da permeabilidade vascular há um edema vasogênico, inflamação do espaço subaracnoideo e um aumento da resistência ao fluxo líquórico. Esses eventos causam aumento da pressão intracraniana, redução do fluxo cerebral e perda da autorregulação cerebrovascular. (TEIXEIRA, 2018)

Meningite bacteriana no recém-nascido em geral associa-se a sepse, sendo considerada condição predisponente a sepse e meningite, a imaturidade fisiológica do sistema de defesa do hospedeiro nesse período da vida, sobretudo daqueles nascidos prematuramente. As vias de infecção transplacentária vertical durante o parto ou horizontal após o nascimento. (FARIA, 1999)

Após o período neonatal, as meningites bacterianas tem início em geral, com a colonização da mucosa do nasofaringe. Eventualmente, a meningite pode ser consequenciada invasão bacteriana a partir de um foco de infecção contínuo ao SNC, por exemplo, mastoidite, sinusite e, raramente, otite média que nessa situação a meningite. (FARIA, 1999)

Os agentes patogênicos causadores da meningite bacteriana aproveitam as características específicas do sistema imune do SNC, replicam-se e induzem a replicação. A marca registrada da meningite bacteriana é o recrutamento de leucócitos altamente ativados no LCR. (PEREIRA, 2014)

A patogenia da meningite bacteriana engloba uma série de eventos, nos quais os microrganismos virulentos conseguem superar os mecanismos de defesa do hospedeiro. A grande maioria dos casos de meningites bacterianas começa com uma colonização bacteriana da nasofaringe; contudo existem exceções como por exemplo a *L. monocytogenes* que entra na corrente sanguínea através da ingestão de alimentos contaminados. Após a colonização da nasofaringe, a bactéria adere ao epitélio local e atravessa a mucosa, sobrevivendo aos mecanismos locais de defesa, graças ao importante papel dos seus fatores de virulência, entre os quais, a cápsula polissacarídea, as fímbrias e os pílilis. (PEREIRA, 2014)

No processo de invasão da mucosa, as bactérias começam por secretar enzimas específicas, como IgA proteases, que vão ter a capacidade de clivar e inativar a molécula IgA local e, de seguida agredem as células epiteliais do aparelho respiratório levando a que ocorra a perda de atividade ciliar desse

epitélio, ou seja, a IgA proteases inativa os anticorpos do hospedeiro, facilitando a aderência da bactéria à mucosa. Muitos dos microrganismos causais também possuem características de superfície que aumentam a colonização da mucosa, por exemplo o *N. meningitidis* tem a capacidade de se prender às células epiteliais com a ajuda de fimbrias (FARIA, 1999)

Uma vez ultrapassada a barreira mucosa da nasofaringe, as bactérias entram na corrente sanguínea, e aí precisam de vencer os mecanismos de defesa do hospedeiro para sobreviverem e assim conseguem atingir o SNC. A capacidade da bactéria em sobreviver encontra-se relacionada com a sua cápsula, que apresenta propriedades anti-fagocitárias capazes de evitar as defesas do hospedeiro. Meningites Bacterianas. Pode-se dizer que a cápsula bacteriana, um ponto comum entre o *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, é o fator de virulência mais importante neste contexto. As defesas que o hospedeiro apresenta para contrapor os efeitos protetores da cápsula bacteriana passam pela ativação de C3b, opsonização, fagocitose e expurgação intravascular do organismo. (PEREIRA, 2014)

As bactérias invadem o SNC através de mecanismos desconhecidos. Contudo, existem alguns estudos que sugerem que estas acedem ao SNC através do plexo coróide uma vez que se julga que as células do plexo coróide e os capilares cerebrais possuem receptores para a aderência das bactérias de forma a que estas possam ser transportadas para o espaço subaracnoídeo. No espaço subaracnoídeo as bactérias encontram condições mais do que favoráveis para a sua replicação, uma vez que este espaço se encontra desprovido de mecanismos de defesa com capacidade para controlar a infeção. (PEREIRA, 2014)

Com a replicação das bactérias no espaço subaracnoídeo, estas vão libertar componentes subcapsulares ativos, responsáveis pela inflamação das meninges. Estes vão estimular a produção de IL-1 pelos monócitos e produção de TNF pelos macrófagos, astrócitos, células microgliais e endoteliais do SNC, que agem de uma forma sinérgica de forma a induzirem as respostas inflamatórias. Pensa-se que os principais mediadores do processo inflamatório sejam a IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral. Estes aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica e ativam ainda mais células do

sistema imunitário, aumentando o seu número no LCR, o que, conseqüentemente aumenta o número de proteínas presentes. (FARIA, 1999)

A compreensão da fisiopatologia da meningite bacteriana tem implicações terapêuticas. A terapia antibiótica bactericida é necessária para que o tratamento efetuado seja eficaz, contudo, a morte rápida das bactérias faz com que haja a libertação de fragmentos bacterianos inflamatórios que levam à exacerbação da inflamação e ao edema cerebral. A importância da resposta imune para desencadear o edema cerebral tem levado vários investigadores a estudar o papel do uso de anti-inflamatórios adjuvantes no tratamento da meningite bacteriana. Pensa-se que os efeitos mais nefastos das meningites bacterianas decorrem da extrema inflamação e não da ação das bactérias.(PEREIRA, 2014)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial das meningites é realizado através do estudo do líquido cefalorraquidiano, sangue e raspado de lesões petequiais, os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de meningite são, exame quimiocitológico do líquido, bacterioscopia direta, cultura contra-imunoelectroforese cruzada e aglutinação pelo látex (líquor e soro). O aspecto do líquido, embora não considerado um exame, funciona como um indicativo. O líquido normal é límpido e incolor. Nos processos infecciosos, ocorre o aumento de elementos figurados, causando turvação, cuja intensidade varia de acordo com a quantidade e o tipo desses elementos. (PEREIRA, 2014)

O LCR normal apresenta aspeto cristalino, límpido, números de leucócitos até 5/mm³ e destes, praticamente com linfócitos e monócitos, os adultos geralmente apresentam predominância de linfócitos sobre monócitos, enquanto que nas crianças se verifica o contrário. A presença de polimorfonucleares no LCR chama a atenção para anormalidade. Em relação ao valor das proteínas, este situa-se entre 15-45 mg/dl e o valor normal da glicose corresponde a aproximadamente 60 a 70% da glicose plasmática. Se a glicose plasmática for de 100mg/dl então a glicose no LCR normal será de aproximadamente de 65 mg/dl. Em caso de meningite bacteriana o LCR irá apresentar-se turvo e com aumento importante do número de células às custas

de leucócitos polimorfonucleares, os achados no LCR incluem também aumento marcado das proteínas, diminuição da glicose uma vez que é consumida pelos microrganismos e pleocitose com predomínio de neutrófilos (FONSECA, 2010)

Figura1 :Ilustração do exame de LCR

EXAME	LCR NORMAL	M. BACTERIANA
ASPECTO	Límpido ("água de rocha")	Turvo ou purulento
GLICOSE	2/3 da glicemia	↓
PROTEÍNAS	15 – 50mg/dl	↑
LEUCÓCITOS	0 – 5 mm ³	> 500 (neutrófilos)
CULTURA	Negativa	Positiva

Fonte:Researchgat

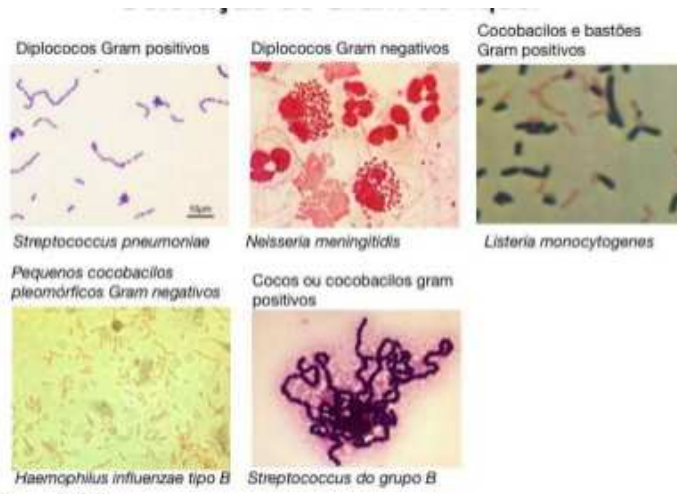
Os meios de cultura usados devem favorecer o crescimento de microrganismos mais comumente encontrados na meningite; os mais usados para a inoculação do LCR são gelose chocolate, gelose sangue, tioglicolato e ainda outros menos utilizados como o eosina azul de metileno (EMB) e sabouraud. É importante referir que a gelose sangue de carneiro e a gelose chocolate juntos propiciam o crescimento de quase todas as bactérias causadoras desta patologia. (PEREIRA, 2014)

Figura 2: Placa de cultura bacteriana de meningite



Fonte: Researchgat

Figura3: Coloração de Gram de meningites bacterianas



Fonte: Researchgat

Mesmo com o avanço das técnicas moleculares, o diagnóstico microbiológico continua a ser amplamente usado e como tal, merece uma atenção especial. A análise bacteriológica inclui a coloração de Gram, e a inoculação em meios de cultura; a coloração de Gram é realizada recorrendo a LCR fresco não centrifugado (FARIA, 1999).

Os testes de deteção dos antígenos das bactérias habitualmente envolvidas na etiologia das meningites auxiliam no diagnóstico. Apresentam a vantagem de serem testes rápidos e não se alterarem com o uso prévio de antibióticos. A especificidade é boa mas a sensibilidade é limitada, ou seja,

resultados negativos não excluem a possibilidade de estarmos perante um caso de meningite bacteriana. Nos testes de aglutinação pelo látex, são usadas partículas de latex, sensibilizadas com anti-soros específicos e que, permitem, por técnica de aglutinação rápida detetar os antígenos das bactérias em questão. São testes rápidos, que apresentam resultados em menos de 15 minutos. (FARIA, 1999)

Testes moleculares como PCR são úteis quando os anteriores são negativos ou inconclusivos. A PCR baseia-se na capacidade de detecção do DNA dos microrganismos, vivos ou mortos, amplificando-o até uma quantidade tal que possibilite a detecção por uma sonda de DNA específica para a espécie; neste momento existem sondas disponíveis para os microrganismos mais comuns (SALGADO, 2013)

A PCR tem sido amplamente utilizada nos procedimentos laboratoriais e é, neste momento, considerada o método de escolha para o diagnóstico e caracterização molecular dos diversos agentes bacterianos responsáveis pela meningite bacteriana. Esta técnica permite a análise de um grande número de agentes patogénicos de um modo mais rápido, preciso e seguro. A maior vantagem desta metodologia em relação à utilização de meios de cultura é o facto de os resultados serem mais céleres e não é necessário o cultivo prévio do microrganismo; é igualmente importante referir a elevada sensibilidade que esta técnica apresenta uma vez que permite a detecção das bactérias mesmo em pequenas concentrações, facto geralmente encontrado em amostras clínicas de pacientes que já iniciaram a antibioterapia. (SALGADO, 2013)

A proteína C reativa é uma dosagem útil quando se pretende fazer o diagnóstico diferencial entre meningite viral e meningite bacteriana; esta análise apresenta boa especificidade e boa sensibilidade e mostra valores elevados quando estamos perante um caso de meningite bacteriana, mantendo os seus níveis normalizados em caso de meningite viral. Meningites Bacterianas. É importante referir que embora concentrações elevadas possam ser sugestivas de infeção bacteriana, estas não estabelecem o diagnóstico de meningite bacteriana. (PEREIRA, 2014)

O exame tomográfico deve ser solicitado nos casos em que haja suspeita de hipertensão intracraniana e na pesquisa de focos infecciosos parameningéos, devendo preferencialmente ser realizado com o uso de

contraste. É útil também, em doentes com febre persistente e disfunção neurológica persistente. Também pode auxiliar o diagnóstico quando o LCR e as culturas são negativas, sendo também uma boa opção para o seguimento e avaliação do curso da doença (PEREIRA, 2014)

TRATAMENTO

A escolha do antibiótico mais adequado para a meningite bacteriana depende do patógeno. No entanto, o início do tratamento não pode ser adiado até que a bactéria seja identificada devido à evolução rápida e devastadora da doença. Por isso, o tratamento normalmente se dá de forma empírica, baseando-se no conhecimento epidemiológico acerca das formas bacterianas prevalentes para cada grupo etário. Para a escolha dos antibióticos específicos para cada etiologia da meningite bacteriana deve ser utilizado o conhecimento atual sobre os padrões de susceptibilidade antimicrobiana de cada patógeno, sempre considerando que a resistência antimicrobiana é provável. (CORDEIRO, 2013)

Na maioria dos casos de meningite bacteriana em crianças e adultos, o tratamento inicial é feito com cefalosporinas de amplo espectro cefotaxima ou ceftriaxona que possuem excelente atividade contra todas as cepas de Hib, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*. Além disso, a adição de vancomicina tem sido avaliada para o tratamento de isolados de *S. pneumoniae* que se apresentam não susceptíveis às cefalosporinas. Em pacientes com 50 anos ou mais, a ampicilina deve ser administrada para cobertura adicional de *Listeriamonocytogenes* que é prevalente nesse grupo etário. O uso dos antibióticos bactericidas como as cefalosporinas causam a liberação de produtos da parede celular bacteriana, tais como endotoxinas, ácidos teicóicos e peptidoglicanos. (CORDEIRO, 2013)

Estes produtos favorecem a produção de mediadores inflamatórios como o TNF- α e a IL-1 associados ao pior prognóstico e aumento da severidade da meningite bacteriana. A atenuação da resposta inflamatória é essencial para a redução das consequências desta doença, como o edema cerebral, o aumento da pressão intracraniana, a alteração do fluxo sanguíneo cerebral e o dano neuronal. Para isso, terapias com adjuvantes têm sido propostas para atenuar

a pleocitose, inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e reduzir a produção de iNOS. Um dos principais adjuvantes utilizados para tratamento da meningite bacteriana é o corticosteroide dexametasona. A melhor indicação para o uso deste fármaco é no tratamento da meningite causada por *H. influenzae*. (CORDEIRO. 2013)

Todavia, a capacidade desse adjuvante em reduzir as taxas de mortalidade e morbidade associadas às meningites. Em modelo experimental de meningite pneumocócica foi observado que o uso da dexametasona não previne o dano coclear devido à perda de neurônios do gânglio espiral. Assim, o benefício da dexametasona para o tratamento das meningites é incerto e requer mais estudos para avaliação de seus efeitos como terapia adjuvante. Compostos químicos com atividade inibitória de MMPs previnem o dano cerebral e coclear. Em modelos experimentais de meningite bacteriana, o uso de inibidores de MMPs e/ou da enzima conversora de TNF- α (TACE) manteve a integridade da BHE, reduziu o dano neuronal no córtex e a mortalidade dos animais com meningite pneumocócica. (CORDEIRO, 2013)

O uso de fármacos potenciais sequestradores de espécies reativas no tratamento das meningites pode ser uma alternativa capaz de reduzir os danos neurológicos relacionados a esta doença. O uso de sequestradores de RNS, como o urato ou o ascorbato, em adição ao antibiótico ceftriaxona atenuou a resposta inflamatória do hospedeiro durante a meningite bacteriana. Além disso, esta terapia adjuvante contribuiu para a redução da pressão intracraniana dos animais em modelo experimental de meningite pneumocócica. (CORDEIRO, 2013)

CONCLUSÃO

Conclui-se com o estudo que a meningite bacteriana é uma doença grave que pode acometer qualquer pessoa, essa doença pode trazer muitas consequências podendo levar a morte, é muito importante o diagnóstico precoce para um melhor tratamento contra a doença.

REFERENCIAS

NAMANI S, et al. Estudo prospectivo dos fatores de risco para complicações neurológicas na meningite bacteriana infantil. University of Prishtina, Kosovo. 2013

BRASIL. Doenças infecciosas e parasitárias. 8ª edição revista. Ministério da Saúde. Brasília. 2019

BRASIL. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª Edição. Ministério de Saúde. 2010

TEIXEIRA A. et al. Meningite bacteriana: uma atualização Bacterial meningitis: an update. Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza. Fortaleza, 2018

PEREIRA D. Meningites bacterianas. Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2014

FARIA S. Meningites bacterianas - diagnóstico e conduta. Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo. 1999

FONSECA F. Diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas Revista de Ciências médicas e biológicas. São Paulo. 2010

SALGADO M et al. Evolução de diagnóstico da meningite bacteriana em São Paulo. São Paulo. 2013

CORDEIRO A. Pesquisa de biomarcadores e alvos terapêuticos para as meningites por meio da proteômica comparativa do líquido de pacientes. Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte. 2013