

# DOENÇAS INFECIOSAS E PARASITÁRIAS

UMA REALIDADE NO BRASIL



**ORGANIZADORES**

**PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA**





# DOENÇAS INFECIOSAS E PARASITÁRIAS

UMA REALIDADE NO BRASIL



**ORGANIZADORES**

**PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA**





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



**LICENÇA CREATIVE COMMONS**

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: UMA REALIDADE NO BRASIL de SCISAUDE está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/doencas-infecciosas-e-parasitarias/36>

2023 by SCISAUDE  
Copyright © SCISAUDE  
Copyright do texto © 2023 Os autores  
Copyright da edição © 2023 SCISAUDE  
Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.  
Open access publication by SCISAUDE



# DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: UMA REALIDADE NO BRASIL

## **ORGANIZADORES**

**Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho**

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

**Esp. Lennara Pereira Mota**

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

## **Editor chefe**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

## **Projeto gráfico**

Lennara Pereira Mota

## **Diagramação:**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

## **Revisão:**

Os Autores





## **Conselho Editorial**

Alanderson Carlos Vieira Mata  
Alexsander Frederick Viana Do Lago  
Ana Florise Morais Oliveira  
Ana Paula Rezendes de Oliveira  
Andrezza do Espirito Santo Cucinelli  
Antonio Alves de Fontes-Junior  
Antonio Carlos Pereira de Oliveira  
Brenda Barroso Pelegrini  
Daniela de Castro Barbosa Leonello  
Dayane Dayse de Melo Costa  
Debora Ellen Sousa Costa  
Diego Maradona Cortezzi Guimarães Pedras  
Elane da Silva Barbosa  
Elayne da Silva de Oliveira

Leandra Caline dos Santos  
Lennara Pereira Mota  
Leonardo Pereira da Silva  
Lucas Matos Oliveira  
Luiz Cláudio Oliveira Alves de Souza  
Lyana Belém Marinho  
Lívia Cardoso Reis  
Marcos Garcia Costa Morais  
Maria Luiza de Moura Rodrigues  
Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva  
Maria Vitalina Alves de Sousa  
Marques Leonel Rodrigues da Silva  
Michelle Carvalho Almeida

Yraguacyara Santos Mascarenhas  
Igor evangelista melo lins  
Juliana de Paula Nascimento  
Kátia Cristina Barbosa Ferreira  
Rafael Espósito de Lima  
Suellen Aparecida Patricio Pereira  
Vilmeyze Larissa de Arruda  
Fabiane dos Santos Ferreira  
Francisco Ronner Andrade da Silva  
Gabrielle Nepomuceno da Costa  
Santana  
Noemia santos de Oliveira Silva  
Paulo Gomes do Nascimento Corrêa  
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Doenças infecciosas e parasitárias [livro eletrônico] : uma realidade no Brasil / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2023.  
PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-85376-21-1

1. Doenças - Prevenção 2. Doenças infecciosas  
3. Doenças parasitárias 4. Saúde pública - Brasil  
I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz. II. Mota, Lennara Pereira.

CDD-616.96

NLM-WC 695

24-188353

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças infecciosas e parasitárias: Medicina

616.96

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415



10.56161/sci.ed.202312288

ISBN 978-65-85376-21-1



SCISAUDE

Teresina – PI – Brasil

scienceesaude@hotmail.com

[www.scisaude.com.br](http://www.scisaude.com.br)



# APRESENTAÇÃO

O E-BOOK “DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: UMA REALIDADE NO BRASIL” através de pesquisas científicas aborda em seus 22 capítulos o conhecimento multidisciplinar que compõe essa grande área em diversas modalidades. Almeja-se que a leitura deste e-book possa incentivar o desenvolvimento de estratégias de promoção da saúde visando a prevenção de doenças infecciosas. Causadas por micro-organismos com capacidade patogênica, como bactérias, fungos, protozoários e vírus, as doenças infecciosas podem ocasionar desde doenças fatais, perturbações passageiras até doenças crônicas.

Em todo o mundo, e principalmente em países em desenvolvimento, elas continuam sendo um importante causa de morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços no diagnóstico dessas doenças, em nenhuma outra área da medicina o diagnóstico diferencial é tão amplo, contando ainda com restrição de tempo e custo. Entre os principais sintomas, estão: Febre, cefaleia, adinamia (grande fraqueza muscular), cansaço, sensação de mal-estar indefinido, sonolência, corrimento nasal, lacrimejamento, dor de garganta, tosse, dor torácica e abdominal, sopros cardíacos, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, icterícia, disúria (dificuldade de urinar), rash cutâneo (aparecimento de manchas na pele), presença de gânglios palpáveis, hepatomegalia (aumento do fígado), esplenomegalia (aumento do baço), rigidez de nuca, convulsões e coma, lesões e / ou corrimentos genitais.

Trata-se de livro útil para estudantes de graduação e pós-graduação e também para profissionais da área de doenças de caráter infeccioso e parasitário, que ainda representam importante fonte de morbidade e letalidade nos países subdesenvolvidos, embora sua relevância para países pertencentes ao chamado Primeiro Mundo não deva ser menosprezada, especialmente após o surgimento da Covid-19

**Boa Leitura!!!**



## SUMÁRIO

|  |            |
|--|------------|
| <b>CAPÍTULO 1.....</b>   | <b>11</b>  |
| A ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS NA PREVALÊNCIA DE VERMINOSES EM CRIANÇAS: UMA ABORDAGEM ABRANGENTE ..... | 11         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c1 .....  | 11         |
| <b>CAPÍTULO 2.....</b>   | <b>20</b>  |
| ACESSO AO REPOSITÓRIO ESTADUAL DA PARAÍBA PARA ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE DE SÍFILIS CONGÊNITA.....                          | 20         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c2 .....  | 20         |
| <b>CAPÍTULO 3.....</b>   | <b>34</b>  |
| ANÁLISE DA PRODUÇÃO AMBULATORIAL DA ESQUISTOSSOMOSE NO NORDESTE BRASILEIRO NOS ANOS DE 2018 A 2022.....                        | 34         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c3 .....  | 34         |
| <b>CAPÍTULO 4.....</b>   | <b>43</b>  |
| ANÁLISE DOS CASOS DE ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL NOS ANOS DE 2019-2023.....  | 43         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c4 .....  | 43         |
| <b>CAPÍTULO 5.....</b>   | <b>51</b>  |
| ANÁLISE DOS CASOS DE HANSENÍASE NO PIAUÍ NOS ANOS DE 2000-2023.....  | 51         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c5 .....  | 51         |
| <b>CAPÍTULO 6.....</b>   | <b>60</b>  |
| ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS COM TUBERCULOSE NO ESTADO DA PARAÍBA: DADOS DO REPOSITÓRIO DATASUS .....                    | 60         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c6 .....  | 60         |
| <b>CAPÍTULO 7.....</b>   | <b>71</b>  |
| ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE AIDS NAS CAPITAIS DO NORDESTE BRASILEIRO NOS ANOS DE 2012 A 2022 .....                     | 71         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c7 .....  | 71         |
| <b>CAPÍTULO 8.....</b>   | <b>80</b>  |
| ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE MENINGITE NO NORTE E NORDESTE BRASILEIRO NOS ANOS DE 2013 A 2023 .....                     | 80         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c8 .....  | 80         |
| <b>CAPÍTULO 9.....</b>   | <b>91</b>  |
| CASOS DE ESQUISTOSSOMOSE NOTIFICADOS NO BRASIL, ENTRE 2010 E 2022: UM ESTUDO DE LEVANTAMENTO .....                             | 91         |
| 10.56161/sci.ed.202312288c9 .....  | 91         |
| <b>CAPÍTULO 10.....</b>  | <b>103</b> |
| COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....  | 103        |





|  |            |
|--|------------|
| 10.56161/sci.ed.202312288c10 .....   | 103        |
| <b>CAPÍTULO 11.....</b>  | <b>116</b> |
| DANO HEPÁTICO INDUZIDO POR TUBERCULOSTÁTICOS: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO.....   | 116        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c11 .....   | 116        |
| <b>CAPÍTULO 12.....</b>  | <b>132</b> |
| DESAFIOS E ESTRATÉGIAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: MANEJO DE GESTANTES DIAGNOSTICADAS COM MALÁRIA NA PROMOÇÃO DE SAÚDE MATERNA E INFANTIL ..... | 132        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c12 .....   | 132        |
| <b>CAPÍTULO 13.....</b>  | <b>141</b> |
| DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HANSENÍASE: RELATO DE EXPERIÊNCIA SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO DA BACILOSCOPIA DE RASPADO INTRADÉRMICO .....        | 141        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c13 .....   | 141        |
| <b>CAPÍTULO 14.....</b>  | <b>152</b> |
| DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E SAZONALIDADE DA MALÁRIA EM TERRITÓRIOS INDÍGENAS DO BRASIL.....  | 152        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c14.....  | 152        |
| <b>CAPÍTULO 15.....</b>  | <b>162</b> |
| EDUCAÇÃO EM SAÚDE NO ENSINO DE PARASITOLOGIA: CONTRIBUIÇÕES DO GRUPO PET-PARASITOLOGIA EM ESCOLAS PÚBLICAS .....                         | 162        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c15 .....   | 162        |
| <b>CAPÍTULO 16.....</b>  | <b>180</b> |
| EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO BRASIL: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA .....                        | 180        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c16.....  | 180        |
| <b>CAPÍTULO 17.....</b>  | <b>195</b> |
| HANSENÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NO BRASIL .....  | 195        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c17.....  | 195        |
| <b>CAPÍTULO 18.....</b>  | <b>210</b> |
| MECANISMOS PATOGENICOS E FISIOPATOLÓGICOS DOS AGENTES CAUSADORES DA MENINGITE .....  | 210        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c18.....  | 210        |
| <b>CAPÍTULO 19.....</b>  | <b>238</b> |
| O PAPEL DO <i>Trypanosoma cruzi</i> NA PREVENÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA .....  | 238        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c19 .....   | 238        |
| <b>CAPÍTULO 20.....</b>  | <b>252</b> |
| PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E VULNERABILIDADE À INFECÇÃO POR TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO CARCERÁRIA NO ESTADO DE RONDÔNIA .....                   | 252        |



|   |            |
|---|------------|
| 10.56161/sci.ed.202312288c120 .....   | 252        |
| <b>CAPÍTULO 21.....</b>   | <b>263</b> |
| TENDÊNCIAS TEMPORAIS DAS NOTIFICAÇÕES DE HIV/AIDS NO ESTADO DO CEARÁ,<br>BRASIL: 2013 - 2022.....                     | 263        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c121 .....   | 263        |
| <b>CAPÍTULO 22.....</b>   | <b>273</b> |
| IMPACTO DA INFLAMAÇÃO POR <i>Trichomonas vaginalis</i> NA ORIGEM DO CÂNCER DE<br>PRÓSTATA: UMA REVISÃO NARRATIVA..... | 273        |
| 10.56161/sci.ed.202312288c122 .....   | 273        |



# CAPÍTULO 18

## MECANISMOS PATOGÊNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DOS AGENTES CAUSADORES DA MENINGITE

PATHOGENIC AND PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS OF AGENTS  
CAUSING MENINGITIS

 10.56161/sci.ed.202312288c18

**Beatriz Gomes Pinto**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0000-1234-2145>

**Ítalo Gomes Fontes**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0004-2505-5072>

**Francisco Rodrigo Fonseca Cavalcante**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0002-4639-3896>

**Emilly Barros de Queiroz**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0001-4929-1027>

**Antonio George Luz de Souza**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0007-0776-1805>

**Márcia Luhana Lima Custódio**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0006-0525-9638>

**Marcela Barreto Araújo Caetano**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-2908-8135>

**Marília Soares Guilhon Lobo**



Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0001-3894-2971>

**Vandbergue Santos Pereira**

Faculdade Estácio de Canindé

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0003-0512-3344>

## RESUMO

O presente capítulo tem como objetivo explorar os mecanismos fisiopatológicos dos agentes etiológicos da meningite. A pesquisa se justifica pelo amplo número de brasileiros atingidos pela doença, cerca de 266.000 entre 2007 e 2020, podendo estar associado às diversas formas de contágio. Com relação ao critério metodológico, foi feita uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, utilizando-se das bases de dados PubMed, Embase e MedLine, juntamente dos livros: “Virologia Humana”, de Santos et al.; “Bogliolo Patologia”, de Bandeira Filho; “Microbiologia”, de Tortora et al.; “Microbiologia”, de Trabulsi-Alterthum; “Microbiologia Médica”, de Murray et al.; “Tratado de Infectologia” de Veronesi-Focaccia e “Infectologia, Bases Clínicas e Tratamento”, de Salomão et al. Achados bibliográficos constataram que os fatores etiológicos microbiológicos, os quais constituem os principais causadores da doença, podem ser de origem viral, bacteriana, fúngica e parasitária, com diferentes estratégias patogênicas, sendo fundamental a familiaridade dos profissionais de saúde com os aspectos etiológicos descritos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Meningite; Doenças do Sistema Nervoso; Doenças Contagiosas; Patogênese.

## ABSTRACT

The present chapter aims to explore the physiopathological mechanisms of the etiological agents of meningitis. The research is justified by the large number of Brazilians affected by the disease, approximately 266,000 between 2007 and 2020, which may be associated with various forms of transmission. Regarding the methodological criterion, an integrative literature review was conducted using the PubMed, Embase, and MedLine databases, along with the books "Human Virology" by Santos et al., "Bogliolo Pathology" by Bandeira Filho, "Microbiology" by Tortora et al., "Microbiology" by Trabulsi-Alterthum, "Medical Microbiology" by Murray et al., "Infectology Treaty" by Veronesi-Focaccia, and "Infectology, Clinical Bases, and Treatment" by Salomão et al. Bibliographic findings revealed that the microbiological etiological factors, which are the main causes of the disease, can be of viral, bacterial, fungal, and parasitic origin, with different pathogenic strategies. It is essential for healthcare professionals to be familiar with the described etiological aspects.

**KEYWORDS:** Meningitis; Nervous System Diseases; Communicable Diseases; Pathogenesis.

## 1 INTRODUÇÃO

Meningite é uma inflamação que afeta as membranas que revestem o sistema nervoso central (SNC), sendo elas: Dura-máter, Aracnoide e Pia-máter. Tratando-se de uma doença inflamatória, um dos primeiros sintomas é a dor de cabeça associada a outros sintomas neurológicos. Além disso, pode apresentar febre alta, dor de cabeça, vômitos, rigidez de nuca, sonolência, convulsões, dor nas articulações e aversão à luz (Pronin, 2022). A população mais





atingida com a meningite se divide entre crianças menores de 5 anos de idade, idosos ou pacientes com HIV positivo.

Os microrganismos que causam meningite incluem: bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos, sendo as virais e bacterianas as mais frequentes. Ademais, a meningite também pode ser ocasionada por fatores não microbianos, tais como iatrogenia, neoplasia e alguns fatores assépticos não virais (Siciliano, 2020). De 2007 a 2020 a meningite afetou cerca de 393.941 indivíduos no Brasil, sendo a meningite viral a de maior incidência, atingindo, aproximadamente, 121.955 pessoas, e a meningite bacteriana a segunda que mais afeta o povo brasileiro (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021).

Outrossim, a transmissão da meningite bacteriana pode ocorrer de uma pessoa para outra por meio das vias respiratórias ou por meio dos alimentos. Na meningite viral, a transmissão depende do tipo de vírus, podendo ocorrer contaminação fecal-oral, por contato próximo com a pessoa infectada, ao tocar em objetos ou superfícies que contenham o vírus e depois tocar nos olhos, nariz ou boca antes de lavar as mãos, entre outros (Varela, 2022).

O tratamento da meningite é feito de acordo com o patógeno da doença. No caso da meningite viral, por exemplo, são prescritos medicamentos apenas para o alívio dos sintomas. As meningites bacterianas, fúngicas e assépticas são combatidas com medicamentos específicos. A meningite bacteriana é bastante letal e deve ser tratada o quanto antes com antibacterianos usualmente administrados por via venosa (Meningite | Pfizer Brasil, 2021). A meningite fúngica, é menos comum e deve ser tratada com antifúngicos como anfotericina B e flucitosina. Pessoas com diabetes e portadoras do vírus HIV têm mais risco de desenvolver a doença e podem seguir o tratamento com fluconazol a longo prazo (Revankar, 2021). Na hipótese de meningite asséptica nenhuma terapia específica encontra-se disponível, sendo indicado apenas suporte clínico com anti-inflamatórios, analgésicos, antieméticos e fluidos intravenosos (Damiani 2012).

O diagnóstico etiológico dos casos suspeitos de meningite é de extrema importância para a Vigilância Epidemiológica, tanto na situação endêmica da doença, quanto em situações de surto, pois, de acordo com a origem da doença, diferentes medidas de prevenção podem ser utilizadas, como a vacinação contra o meningococo do sorogrupo C, a qual exige o conhecimento adequado do agente infeccioso para que possa ser administrada (Secretaria de Vigilância em Saúde / MS, 2012).

## 2 OBJETIVO



Realizar uma revisão integrativa a fim de identificar os mecanismos patogênicos e fisiopatológicos dos principais agentes infecciosos causadores da meningite.

### 3 MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, do tipo integrativa, realizada em novembro de 2023. Utilizou-se as bases de dados PubMed, Embase e MedLine, tendo como descritores “Meningitis”, “Nervous System Diseases” e “Communicable Diseases”, baseados nos Descritores em Ciências de Saúde (DECS), utilizados em combinações distintas: tanto para a PubMed, quanto para a Embase, os três descritores foram utilizados simultaneamente; para a MedLine, os descritores foram usados dois a dois com permanência do termo “Meningitis” e alternância dos demais descritores.

O operador booleano “AND” foi utilizado entre os descritores para todas as bases de dados analisadas. Os critérios de inclusão levaram em conta artigos completos, publicados nos últimos 5 anos, em português, inglês e espanhol, de caráter observacional, dos tipos revisões sistemáticas e meta-análise, e de caráter experimental, dos tipos estudos quantitativos, qualitativos, transversais, de Coorte, casos-controle e randomizados. Os critérios de exclusão do estudo envolveram monografias, teses, dissertações, revisões bibliográficas narrativas, artigos incompletos e artigos pagos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, encontraram-se inicialmente 297 artigos.

Em seguida, fez-se a seleção dos artigos a partir da leitura crítica dos títulos e dos resumos por três pesquisadores independentes nas três bases de dados, para identificação dos trabalhos que possuem relação com o estudo proposto, encontrando nessa fase 31 artigos.

Logo após, os pesquisadores foram alternados e leram os títulos e resumos dos artigos escolhidos nessa segunda amostra para verificar o enquadramento nos critérios de inclusão, a veracidade, a qualidade, a metodologia e a presença de viés nos estudos, restando, ao fim dessa etapa, os 15 artigos que contemplam a pesquisa. Ademais, foram utilizados os livros didáticos “Virologia Humana”, de Santos et al.; “Bogliolo Patologia”, de Bandeira Filho; “Microbiologia”, de Tortora et al.; “Microbiologia”, de Trabulsi-Alterthum; “Microbiologia Médica”, de Murray et al.; “Tratado de Infectologia” de Veronesi-Focaccia e “Infectologia, Bases Clínicas e Tratamento”, de Salomão et al.

Após a análise dos temas pertinentes para o estudo proposto, incluiu-se excepcionalmente o artigo de Damiani et al., de 2012, à amostra, devido à sua importância notória para o tópico de Meningite Asséptica. De acordo com a resolução do CNS 466/12, a



pesquisa não necessitou de aprovação e registro por Comitê de Ética e Pesquisa no sistema CEP/CONEP por utilizar dados secundários e não envolver seres humanos.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da leitura dos artigos e dos livros, um quadro foi construído e percebeu-se subtópicos do tema que serão discutidos abaixo.

| AUTOR/ANO/LOCAL DE PUBLICAÇÃO  | OBJETIVOS DO ARTIGO  | RESULTADOS ENCONTRADOS   |
|--|--|--|
| Alemayehu et al., 2020, African Health Sciences.   | Elaborar uma revisão sistemática e meta-análise sobre a criptococose entre pacientes com HIV nos países da África Subsaariana.   | A magnitude global agregada da criptococose entre os pacientes com HIV nos países da África Subsaariana foi de 8,3% (IC 95% 6,1–10,5%). A prevalência mais elevada foi no Uganda (19%) e a menor foi na Etiópia, com 1,6%.   |
| Colas, 2019, The FASEB Journal.  | Observar a relação entre mediadores lipídicos no LCR e a gravidade da TBM.   | Foram coletados dados de 103 pacientes, em que as concentrações de todos os ácidos graxos no LCR foram significativamente maiores nos “não sobreviventes” quando comparados aos “sobreviventes”, assim como tratamento com aspirina, dexametasona e medicamentos antituberculose foi associado à redução de novos infartos cerebrais e mortes.   |
| Lehman, et al., 2023, Open Forum Infectious Diseases.                                    | Explorar se a hiponatremia em pessoas com doença avançada por HIV que são assintomáticas e séricas CrAg positivas são um fator de risco para meningite e morte.  | A meningite criptocócica é causa de cerca de 20% das mortes relacionadas à AIDS no mundo, por isso deve se relacionar a contagem de CrAg e CD4 como alternativa preventiva e escolha de melhor tratamento.   |
| Mrozowska-Nyckowska, 2022, Quarterly Journal of the National Institute of Public Health. | Fazer um estudo Epidemiológico da incidência da meningite na Polônia em 2020.  | Em 2020, foram registrados 369 casos de meningite e/ou encefalite de etiologia bacteriana, incluindo casos de neuroborreliose, na Polônia. No geral, todas as classes de meningite desse ano foram reduzidas, porém há grande relação com o isolamento social oriundo do Covid-19.   |
| Musubire et al., 2018, PLoS one.   | Examinar a associação entre a contagem de neutrófilos no sangue e os resultados em termos de mortalidade, a incidência de infecções bacterianas, incluindo Mycobacterium tuberculosis, e a hospitalização entre pacientes infectados pelo HIV que apresentam meningite criptocócica. | As contagens absolutas de neutrófilos basais $\leq 1.000$ células/mm <sup>3</sup> não apresentaram risco aumentado de mortalidade em 30 dias em comparação com aquelas com neutrófilos basais de 1.001–3.500 células/mm <sup>3</sup> ; no entanto, o valor basal $>3.500$ células/mm <sup>3</sup> apresentou risco significativamente aumentado. |
| Okurut et al., 2020, Infection and Immunity.   | Elucidar assinaturas de células B na criptococose relacionada à AIDS.  | As células B diferem-se células plasmáticas produtoras de anticorpos específico, dentre elas células B reguladoras   |



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | do sistema imunológico. Neste contexto, os fenótipos de células B que infiltram o SNC durante a coinfeção pelo vírus do HIV e pela meningite criptocócica estão mal definidos.  |
| Palackdkharry et al., 2022, PloS one.  | Realizar uma revisão sistemática prospectiva e exaustiva PRISMA para abordar uma suposta doença iatrogênica chamada aracnoidite, causando incapacidade permanente e dor neuropática intratável após procedimentos comuns.  | As Doenças das Leptomeninges ocorreram em todos os países como contribuintes para as 10 principais causas de anos de vida perdidos por incapacidade. A ressonância magnética com contraste é atualmente o teste diagnóstico de escolha. A falta de reconhecimento do radiologista é problemática.                       |
| Qu X., et al., 2023, International Journal of Molecular Sciences.  | Investigar a função de quimiocina 3 motivo C-X-C (CXCL3) na infecção meningítica por E. coli para identificar novos alvos terapêuticos para a inflamação do SNC.   | Achados esclarecem o papel do CXCL3 na neuroinflamação meningítica induzida por E. coli e demonstram que o CXCL3 pode ser um potencial alvo terapêutico para neuroinflamação induzida por E. coli.  |
| Rocha, 2021, Journal of Medical Virology.  | Compreender a frequência de enterovírus (EV) em doenças do SNC.  | Após dados obtidos a partir de 288 amostras, todos os cinco EVs genotipados foram identificados em crianças apresentando meningite e parâmetros típicos de infecção viral no LCR.   |
| Roshdy W., et al., 2023, Virology Journal.   | Determinar a prevalência de infecção viral do SNC entre pacientes internados em hospitais no Egito entre 2016 e 2019, identificar os agentes causadores e investigar a distribuição em relação ao sexo, idade e província. | Resultados indicaram uma prevalência relativamente alta de infecção viral, sendo os enterovírus humanos os vírus mais prevalentes, seguidos pelo vírus herpes simplex-1, vírus Epstein-Barr e depois pelo vírus herpes simplex -2. A maior prevalência foi entre pacientes do sexo masculino, com pico durante o verão. |
| Seid G, et al., 2023, Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis.  | Avaliar o diagnóstico microbiológico da TBM por intermédio do LCR e verificar a taxa de letalidade por TBM.  | Observou-se alta taxa de mortalidade em pacientes acometidos com meningite tuberculosa. A estimativa conjunta da taxa de letalidade entre os casos confirmados de TBM foi de 20,42%. Quanto a análise de subgrupos, a taxa de letalidade agrupada entre indivíduos HIV positivos e HIV negativos com TBM foi de 53,39%. |
| Shi F et al., 2022, Tuberculosis-specific antigen stimulated and unstimulated interferon- $\gamma$ for tuberculous meningitis diagnosis. | Observar a atividade do IFN- $\gamma$ (Interferon-gama) estimulado e não estimulado no sangue e no LCR (líquido cefalorraquidiano) para detectar pacientes com TBM.  | Observou-se que o IGRA do sangue e do LCR são boas evidências para distinguir TBM de indivíduos que não possuem TBM, e o IFN- $\gamma$ não estimulado no LCR mostra-se como um ótimo auxiliador para identificar TBM.   |
| Skipper C, et al., 2020, Clinical Infectious Diseases.   | Determinar se a viremia por citomegalovírus estava associada ao aumento da mortalidade na meningite criptocócica.  | Metade das pessoas com AIDS avançada e meningite criptocócica tinham viremia detectável por citomegalovírus. A viremia por citomegalovírus foi associada a uma taxa de mortalidade duas vezes maior.  |
| Temfack et al., 2021, Clinical Infectious Diseases.  | Determinar a precisão diagnóstica da detecção de CrAg no soro e no LCR, bem como a prevalência de MC confirmada por cultura em   | A detecção do antígeno criptocócico (CrAg) pode direcionar o início da terapia antifúngica, que está relacionada com a presença também do vírus HIV, sendo  |





|  |   |   |
|--|---|---|
|  | adultos vivendo com HIV que apresentam sintomas sugestivos de MC.                                       | necessária buscar a melhor alternativa de tratamento para reduzir o número de mortes por conta dessa relação.   |
| Tomidi J et al., 2023, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. | Buscar cofatores de AVC (acidente vascular cerebral) em pacientes acometidos com meningite tuberculosa. | Notou-se uma miríade de fatores que se associam a incidência de acidente vascular cerebral na TBM, entre elas destacam-se vômitos, déficit de nervos cranianos, déficit focal, alteração da consciência, diabetes mellitus, hipertensão, histórico de tabagismo, doença cardíaca isquêmica, realce meníngeo e hidrocefalia. |

#### 4.1 MENINGITE OCASIONADA POR MICRORGANISMOS

Dentre as meningites ocasionadas por microrganismos, vale citar as meningites virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias, que, apesar de conferirem sintomas semelhantes ao hospedeiro, possuem estratégias patogênicas distintas e específicas. Compreender a patogenia do agente etiológico da meningite a ser tratada é fundamental para a prescrição do melhor tratamento, alcançando melhores prognósticos (Siciliano, 2020).

##### 4.1.1 MENINGITES VIRAIS

A princípio, dentre as infecções virais do sistema nervoso central (SNC), a meningite viral consiste na doença mais comum, se manifestando, principalmente, como quadro pediátrico. Os principais mecanismos, pelos quais os vírus podem adentrar o SNC do organismo humano, consistem na passagem direta pela barreira hematoencefálica e a utilização da suscetibilidade e permissividade de leucócitos e células do endotélio vascular. Variações de sintomatologia e gravidade da doença são observadas a depender do sexo, idade, área geográfica e agente etiológico (Roshdy et al., 2023; Romanos et al., 2015).

##### 4.1.1.1 MENINGITE POR ENTEROVÍRUS

Os Enterovírus (EV) fazem parte da família Picornaviridae, constituindo uma das maiores e mais importantes famílias virais para o homem. A primeira classificação dos Enterovírus de seres humanos era através da análise de manifestações clínicas no homem. Dessa maneira, foram classificados em Poliovírus (PV), Coxsackievírus A (CV-A), Coxsackievírus B (CV-B) e Echovírus (ECHOV, atualmente, E). Nessa família viral se encontram vírus como o da poliomielite, o da hepatite A e o da febre aftosa. O ser humano se caracteriza como hospedeiro natural para os EV (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Sabe-se que o contato próximo parece ser a principal via de disseminação. Existem diversas formas de se coletar material viral de EV, como através de amostras da orofaringe e



do intestino de indivíduos com infecções aparentes ou inaparentes; a contaminação fecal, por meio de mãos, talheres e alimentos, também se estabelece como fonte comum de contaminação. Ademais, gotículas ou aerossóis derivados de tosse ou espirro também consistem em formas transmissíveis (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Ademais, foram encontrados EV-B na maioria dos casos de meningite asséptica viral, num estudo realizado na França entre 1985 e 2005; os sorotipos mais comuns foram E-30, E-11, E-7, E-6 e E-4. Segundo dados obtidos em Taiwan, em 2008, foram analisados os envolvimento de EV-71, C-A16, C-A4 e C-A6. De acordo com o estudo, A2 e B4 constituíram os principais sorotipos de CV encontrados em casos de herpangina. Enquanto isso, quadros de meningite asséptica foram causados por EV-B e principalmente o E-30 (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

A patogênese dos Enterovírus é analisada através de estudos acerca, principalmente, da poliomielite, doença associada ao Poliovírus. Dessa maneira, considera-se que a principal forma de contaminação seja por meio de mucosa da orofaringe ou nasofaringe, sem, contudo, eliminar demais formas contaminantes; apesar disso, os outros EV possuem semelhantes modos de transmissão e disseminação quando comparados ao PV. Poliovírus possuem resistência à acidez estomacal, mas o local ideal para biossíntese viral é o intestino delgado (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

De maneira geral, os indivíduos infectados eliminam o vírus em suas fezes, algumas semanas após a infecção; contudo, a eliminação pode ser intermitente e, com frequência será influenciada pelo estado imunológico do infectado. Durante o momento inicial infeccioso, o vírus pode se instalar na saliva, ou ser adquirido através de fontes contaminadas, presentes no meio ambiente (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Quanto à replicação viral, PV são replicados primeiramente em mucosas, em especial nas placas de Peyer e tonsilas. Posteriormente, uma quantidade maior de vírus é produzida nos nódulos linfáticos cervicais e mesentéricos profundos, iniciando a viremia primária, com invasão subsequente do sistema reticuloendotelial (SRE), que inclui nódulos linfáticos, medula espinhal e baço. Durante a fase virêmica, o SNC pode ser invadido; no entanto, a doença nesse local ocorre, normalmente, após amplificação no SRE seguida por viremia secundária. Ainda, os EV são capazes de induzir apoptose no SNC (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Apesar disso, é perceptível que não existe certeza quanto à maneira como o PV chega ao SNC: devido ao fato de a poliomielite parálitica aparecer depois da viremia e, além disso, a presença de anticorpos contribuir para a prevenção, a paralisia explícita de forma clara a



importância da viremia na passagem do vírus para o sistema nervoso central. Entretanto, há possibilidade que o poliovírus possa ser espalhado para o SNC através de nervos periféricos ou cranianos, pela via axonal retrógrada, mediante microtúbulos. Nessa perspectiva, um modelo novo de entrada do PV no SNC foi idealizado, de maneira que ocorreria a participação de leucócitos, como monócitos, macrófagos, além de células dendríticas infectadas, sendo carreadores e transportadores virais, uma imitação biológica do lendário Cavalo de Troia (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

De acordo com estudos que utilizaram camundongos que expressam o receptor celular humano (CD155) para poliovírus, realizados com o objetivo de quantificar a eficiência do transporte do poliovírus da periferia ao sistema nervoso central, somente 20% da população do poliovírus foi movimentada com sucesso, a partir da periferia para o SNC. Dessa forma, percebeu-se que o transporte de PV através de neurônios periféricos foi muito ineficiente, o que indica a importância da resposta imune inata, mediada por interferon  $\alpha$  e  $\beta$  (IFN- $\alpha$  e  $\beta$ ), como fator limitante para a movimentação viral. Portanto, camundongos com deficiência no transporte neural ou barreiras imunológicas inatas apresentaram sintomas mais graves e mais rapidamente do que os camundongos com barreiras intactas. Tais dados corroboram para a teoria da existência de diversos mecanismos como empecilho para tráfego dos poliovírus desde os neurônios periféricos até o SNC (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Por fim, logo no início da meningite viral, o liquor apresenta pleocitose, com mais de 50% de neutrófilos polimorfonucleares. Nesse caso, os sintomas percebidos primariamente são febre, mal-estar, cefaleia, náusea e dor abdominal; posteriormente, alguns sinais de irritação meníngea, rigidez de nuca ou costas, e vômito podem aparecer 1 ou 2 dias mais tarde. Em casos mais graves, pode progredir para fraqueza muscular branda, sugestiva de poliomielite parálitica (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

#### **4.1.1.2 MENINGITE ACENTUADA POR CITOMEGALOVÍRUS**

O citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus humano associado com doenças oportunistas que acometem indivíduos imunocomprometidos, se manifestando como doença-alvo em órgãos específicos do sistema nervoso. Em organismos imunocompetentes causa, tipicamente, infecções assintomáticas. A meningite criptocócica, causada pelo fungo *Cryptococcus*, é a mais comum em adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e corresponde a uma doença oportunista que aumenta o risco de infecções simultâneas, como pelo citomegalovírus, por exemplo (Skipper et al., 2019).



Tendo isso em vista, Capitão et al., 2019 conduziu um estudo com o objetivo de determinar se a viremia por CMV pode ser relacionada com o aumento de mortalidade por meningite. As hipóteses iniciais giravam em torno da patogenia da criptococose, uma vez que a doença é causada por organismo intracelular que requer imunidade do tipo T helper 1 (Th1) para proteção. Infecções virais, como a ocasionada por citomegalovírus, podem elevar a produção de interferons do tipo 1, o que pode subsequentemente prejudicar as respostas de citocinas Th1. A estimulação de células mononucleares do sangue periférico com antígenos de CMV resulta em menores níveis de citocinas Th1 em pacientes soropositivos para CMV versus transplantados soronegativos para CMV. Assim, uma infecção concomitante com CMV poderia potencialmente neutralizar as respostas imunes Th1 protetoras contra *Cryptococcus*, implicando no aumento da mortalidade por meningite criptocócica (Skipper et al., 2019).

Os resultados do estudo atestam que a replicação ativa do CMV com viremia está associada à duplicação na mortalidade de pessoas infectadas pelo HIV que possuem meningite criptocócica. Entretanto, é improvável que tal aumento das taxas de mortalidade seja mediado por efeitos atenuantes do CMV sobre respostas anticriptocócicas Th1, uma vez que uma estimulação antigênica total do sangue, com antígenos específicos do *Cryptococcus*, não explicitou respostas imunológicas de citocinas antígeno-específicas diferentes em pacientes virêmicos e não virêmicos. Dessa forma, sabe-se que a viremia por CMV constitui um biomarcador prejudicial em pessoas com meningite criptocócica, contudo, não é claro se o vírus contribui de forma direta ou indireta para a morte de pessoas com HIV avançado e infecções oportunistas concomitantes (Skipper et al., 2019).

#### **4.1.1.3 MENINGITE POR HENIPAVÍRUS - VÍRUS HENDRA E VÍRUS NiV**

Os henipavírus (HNV) podem ser classificados como um gênero de vírus transmitidos por morcegos, que são capazes de causar doença grave em seres humanos, cavalos e porcos. Dados apontam para índices de mortalidade da infecção em seres humanos variando de 50 a 1%, devido à alta virulência desses patógenos. Além disso, o gênero *Henipavirus* pertence à família *Paramyxoviridae* e é formado por 2 espécies: Hendra (HeV) e Nipah (NiV). Diante disso, foram descritos, até agora, 7 casos de infecção por Hendra Vírus em seres humanos, dos quais 4 resultaram em óbito, de forma que todos os casos ocorreram na Austrália envolvendo indivíduos em contato próximo com cavalos infectados. Por outro lado, já foram descritas 15 epidemias de Nipah Vírus na Ásia (Malásia, Cingapura, Índia e Bangladesh), totalizando 569 casos e 313 óbitos (Romanos, Santos e Wigg, 2015).





A transmissão normalmente é possibilitada através de exposição a secreções respiratórias, sangue e/ou saliva do animal doente. Dessa forma, ao entrar em contato com o sistema respiratório humano, a infecção do epitélio resulta na indução de citocinas inflamatórias, o que leva ao recrutamento de células de defesa, podendo progredir para um quadro parecido com a síndrome da angústia respiratória. Ao longo do desenvolvimento patogênico, há replicação viral, de maneira que ele se espalha para o epitélio pulmonar. Logo, a infecção pode induzir um estado de inflamação em capilares e pequenos vasos, denominado vasculite, caracterizado pela presença de sincícios e necrose. Outrossim, os HNV conseguem adentrar a circulação sanguínea e se distribuir pelo organismo dentro de células do sistema imunológico ou de forma livre no plasma. Ademais, não só os pulmões, mas também outros órgãos podem ser lesados como cérebro, baço e rins, acarretando falência múltipla de órgãos (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

O vírus pode alcançar o sistema nervoso central (SNC) por 2 caminhos distintos: via nervo olfativo e/ou via hematogênica, por meio do plexo coroide e através dos vasos sanguíneos cerebrais. Sendo assim, quando o SNC, em seres humanos, é infectado, podem ocorrer os seguintes sinais clínicos e teciduais: vasculite, trombose, necrose parenquimal e presença de corpúsculos de inclusão virais. Além disso, são encontradas placas com necrose nas substâncias cinza e branca, acompanhadas tanto de trombose e vasculite quanto de edema parenquimal; importante salientar ainda a presença de inflamação ao redor dessas placas (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Por fim, a literatura indica a presença do vírus nos tecidos linfóide e respiratório humanos, evidenciando que esses tecidos são o sítio primário de replicação viral. Acredita-se que o surgimento simultâneo de vasculite e lesões patológicas em múltiplos órgãos sugere uma fase de viremia inicial, ou primária. Enquanto isso, tem sido proposto que o endotélio funcionaria como um sítio secundário para a replicação viral, seguido da viremia secundária e amplificação da disseminação sistêmica do vírus, podendo atingir o SNC. Tudo isso contribui para patogênese da doença, sendo assim responsável por encefalites ou meningites assépticas (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

#### **4.1.1.4 MENINGITE POR VÍRUS DO OESTE DO NILO (WNV)**

O Vírus do Oeste do Nilo (WNV) classifica-se como arbovírus da família Flaviviridae, gênero Flavivírus, o qual também inclui outros vírus como o vírus da encefalite japonesa (JEV), vírus da encefalite de Murray Valley (MVEV) e vírus da encefalite de Saint Louis (SLEV),



todos causadores de danos neurológicos. Sua transmissão se dá pelo ciclo ave-mosquito-ave, de maneira que os mosquitos são os vetores preferenciais, enquanto os pássaros são hospedeiros amplificadores da infecção. Ademais, seres humanos e outros vertebrados, como os cavalos, são hospedeiros acidentais e possuem papel secundário no ciclo de transmissão. Dessa forma, em geral, o principal mecanismo de infecção de seres humanos ocorre através de transmissão por picada de mosquito; no entanto, são relatados casos de transmissão por transfusão de sangue, através da amamentação, transplante de órgãos, entre outros fatores relatados de maneira rara (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

De fato, posterior ao momento de infecção, o vírus WNV é replicado inicialmente nas células de Langerhans (células apresentadoras de antígenos, recirculantes e dendríticas, encontradas principalmente na epiderme), se desloca para os linfonodos regionais e, em seguida, alcança a corrente sanguínea (viremia primária). Logo, a partir do sangue, o vírus é espalhado para o sistema reticuloendotelial, onde novamente é replicado, o que amplifica a viremia (viremia secundária) (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Experimentos realizados com camundongos sugerem que a ligação do RNA viral a receptores toll-like 3 (TLR3) induzem a produção de Fator de Necrose Tumoral, o qual aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada do vírus no sistema nervoso central, onde ocorrerá a invasão dos neurônios. Existe alta probabilidade de que a invasão do SNC ocorra em parte pela via hematogênica. Além disso, são propostos outros meios, como a infecção ou transporte sem gasto energético pelo endotélio, ou através do epitélio do plexo coroide; infecção do nervo olfativo e disseminação pelo bulbo olfativo; transporte pelas células de defesa que transitam pelo sistema nervoso central; e transporte axonal retrógrado por meio da infecção de neurônios periféricos (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

Sendo assim, a infecção pelo WNV é citolítica, estimulando apoptose em vários tipos celulares, incluindo neurônios. Dessa forma, pacientes infectados com WNV podem apresentar trombocitopenia, leucocitose com linfopenia, baixa discreta da hemoglobina, hiponatremia, testes normais de função hepática, níveis elevados de lipase e ferritina séricas. Ademais, o liquor geralmente apresenta pleocitose, com neutrófilos em excesso no início da infecção e, posteriormente, predominância de linfócitos. Por fim, sabe-se que os níveis de proteína no liquor estão geralmente elevados, mas a glicose permanece normal. Logo, a consequência desses fatores é o desenvolvimento de encefalites, meningites, meningoencefalites ou até mielorradiculites generalizadas (Romanos, Santos e Wigg, 2015).



Diante disso, foram reportados poucos casos, em humanos, na América Latina, como no México, Cuba, Haiti, Bahamas e Argentina. Já nos Estados Unidos, são notificados mais de 40.000 casos de infecção por de 1999 até 2014. Além disso, na Europa foram registrados 538 casos humanos de febre do Oeste do Nilo nos países da União Europeia e 1.359 nos países vizinhos, até o ano de 2014 (Romanos, Santos e Wigg, 2015).

#### **4.1.1.5 MENINGITE POR VÍRUS DA ENCEFALITE JAPONESA**

A encefalite japonesa é uma doença viral infecciosa do Sistema Nervoso Central que ocorre na invasão da via hematogênica ou do sistema reticuloendotelial, transmitido para humanos através da picada de um mosquito infectado. É uma doença que atinge principalmente zonas tropicais do sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, ocorre com certa frequência em época de chuvas e monções, os malefícios ocorrem principalmente motivados pela resposta inflamatória do tecido cerebral, podendo atingir tálamo, pedúnculos cerebrais, substância negra, corpo anterior da medula espinhal e meninges. Ademais, em humanos, todas as idades estão suscetíveis a contrair o vírus da EJ, no entanto é mais comum em crianças até 10 anos pois a imunidade delas ainda está em desenvolvimento, levando a quadros de encefalite e complicações neurológicas, como a meningite (Qu, 2023).

#### **4.1.1.6 MENINGITE POR VÍRUS CHANDIPURA (CHPV)**

O acesso do vírus ao SNC pode ocorrer por via hematogênica ou neural. O agravamento desse vírus pode significar no rompimento da barreira hematoencefálica, uma estrutura biológica neuroprotetora, que regula a passagem indiscriminada de moléculas, patógenos e toxinas, além de substâncias do sangue para o sistema nervoso central (SNC). A infecção pelo CHPV pode se disseminar pela corrente sanguínea e atingir as membranas que revestem o cérebro vindo a ocasionar meningite. É um vírus encontrado principalmente em áreas rurais da Índia (Romanos, 2015).

#### **4.1.1.7 OUTROS VÍRUS QUE PODEM CAUSAR MENINGITE**

Outros vírus que podem desencadear meningite, menos frequentemente, são: herpes simples, herpes tipo 2, caxumba sarampo, raiva, coriomeningite linfocitária, rubéola, varicela-zóster, EBV e HIV (Santos et al., 2015).

#### **4.1.2 MENINGITES BACTERIANAS**



Com relação às meningites bacterianas, infecções do SNC relativamente comuns, os agentes etiológicos variam principalmente de acordo com a idade do indivíduo. O principal mecanismo de invasão das bactérias no SNC é a passagem pela barreira hematoencefálica, mecanismo também visto nas meningites virais, por meio de lipopolissacarídeos presentes nas paredes celulares bacterianas, sendo fundamentais para o processo de rompimento da barreira e contaminação do líquido cefalorraquidiano (LCR). A alta virulência das meningites bacterianas pode estar associada à natureza da circulação liquórica, a qual facilita maior disseminação dos microrganismos patológicos, tornando sistêmico (Filho, 2021).

#### **4.1.2.1 MENINGITE POR *Neisseria meningitidis***

Quadros de meningite bacteriana possuem grande associação com a *Neisseria meningitidis*, um diplococo gram-negativo aeróbio, patógeno estrito da espécie humana, com cápsula envoltória de natureza polissacarídica, uma característica de virulência do meningococo que permite a diferenciação de 13 sorogrupos identificados. Cerca de 1,2 milhão de casos de meningite meningocócica ocorrem anualmente em todo o mundo (Tortora, 2016). Quanto à patogenicidade, a bactéria pode colonizar a superfície das mucosas das vias aéreas superiores e se alojar por dias ou meses de forma assintomática. Essa adesão mediada por proteínas adesinas, que conectam a fímbria tipo 4 ao receptor celular DC46 (glicoproteína de membrana relacionada com a atividade do complemento), favorece a sobrevivência do patógeno na nasofaringe (Alterthum, 2015). No entanto, o caráter oportunista do meningococo pode acarretar quadros de septicemia ou infecção focal, como meningite, em hospedeiros imunocomprometidos (Tortora, 2016). Nesse sentido, a adesina LOS favorece a propagação do meningococo pela corrente sanguínea por resistência adquirida aos anticorpos e ao sistema complemento (Alterthum, 2015).

Além disso, cepas patogênicas produzem uma exo-enzima denominada IgA1-protease, que cliva a imunoglobulina IgA das mucosas e suas porções clivadas impedem o acesso do antígeno ao IgG e IgM. Além disso, a bactéria sobrevive dentro do endolisossomo celular por mecanismos de virulência, chegando a alcançar a barreira hematoencefálica em determinado momento (Alterthum, 2015).

Os rápidos sintomas da meningite meningocócica decorrem das endotoxinas letais produzidas rapidamente pelo meningococo e liberadas com a lise celular, que podem acarretar surgimento de febre alta, petéquias na pele, sintomas de choque e, por fim, a morte do hospedeiro dentro de algumas horas (Alterthum, 2015; Murray, 2010).





No que tange à resposta imune, a microbiota do hospedeiro possui antígenos capsulares que se relacionam antigenicamente com os meningococos, neutralizando-os. Ademais, os anticorpos, os fagócitos e, principalmente, o sistema complemento são mecanismos da imunidade fundamentais para debelar o patógeno. Deficiências no sistema complemento levam à maior susceptibilidade do hospedeiro às infecções meningocócicas (Alterthum, 2015).

#### 4.1.2.2 MENINGITE POR *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* é um dos microrganismos mais associados a quadros de meningite. Cerca de 80% dos casos decorrem de infecção por *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Se trata de um diplococo gram-positivo encapsulado, colonizador das fossas nasais, conhecido como pneumococo. Grande parte dos casos de meningite pneumocócica ocorre na população infantil, entre 1 mês e 4 anos de idade, em que 30% dos casos são letais (Tortora, 2016). Pessoas acometidas por fraturas do crânio podem sofrer de meningite pneumocócica pela comunicação do espaço subaracnóideo com os seios paranasais (Alterthum, 2015).

Os mecanismos de virulência do patógeno estão relacionados à resistência imunológica do hospedeiro, podendo gerar infecções de caráter oportunista mais associadas à resposta imune do hospedeiro do que aos fatores toxigênicos do pneumococo (Murray, 2010). A infecção se inicia com a colonização da nasofaringe, mediada por enzimas patogênicas como a CpbA (proteína A ligadora de colina), as neuraminidases, a protease secretora IgA, dentre outras. Podem permanecer na nasofaringe ou alcançar a tuba auditiva, as vias aéreas inferiores e também a corrente sanguínea, podendo ocasionar meningite ao atravessar a barreira hematoencefálica em casos de comprometimento imune. Os mecanismos imunológicos na defesa contra o pneumococo são, principalmente, a opsonização e a fagocitose, que conseguem ser facilmente contidas por meio da cápsula e das proteínas que impedem a intercorrência do sistema complemento e dos anticorpos, sem deixar, no entanto, de induzir resposta inflamatória tecidual, que no SNC pode ocasionar a meningite (Alterthum, 2015). Além disso, o microrganismo também pode liberar polissacarídeos no meio extracelular, protegendo-o de fagocitose e da opsonização ao se ligar a proteínas opsonizantes (Murray, 2010).

As infecções pneumocócicas desencadeiam resposta inflamatória pela mobilização das células imunológicas ao tecido infectado por meio de sinalizações antigênicas, como o ácido teicoico pneumocócico, os peptidoglicanos e a enzima pneumolisina, que irão ativar a via alternativa e a via clássica do sistema complemento respectivamente. A produção bacteriana de



peróxido de hidrogênio contribui no dano tecidual do hospedeiro e a fosfocolina pode se ligar aos receptores celulares de ativação plaquetária, adentrando nas células e impedindo a opsonização, fagocitose e neutralização, podendo passar a barreira hematoencefálica sob essa conformação (Murray, 2010).

#### **4.1.2.3 MENINGITE POR *Haemophilus influenzae***

*Haemophilus influenzae* do tipo B (HiB) é uma bactéria gram-negativa aeróbia de morfologia cocobacilar - podendo ser pleomórfica -, encapsulada e com presença de antígenos capsulares do tipo B. Casos de meningite ocorrem principalmente em crianças por volta dos 6 meses de idade, quando a proteção pelos anticorpos da amamentação materna enfraquece. Esse microrganismo compõe a microbiota do trato respiratório e pode permanecer por muito tempo de forma assintomática no hospedeiro – a partir da inibição permanente dos anticorpos de mucosa IgA pelas enzimas IgA1 proteases -, vindo a apresentar sintomas em ocasiões de oportunismo. A infecção do trato respiratório por outro microrganismo pode contribuir para a patogênese do *Haemophilus influenzae*, que, por conter cápsula polissacarídica antifagocitária com presença de PRP (polirribitol fosfato), penetram no tecido epitelial da nasofaringe e acessam os capilares sanguíneos (Alterthum, 2015). Sorotipos não encapsulados (não tipáveis) colonizam o trato respiratório superior de bebês e podem se espalhar para os ouvidos, os seios nasais, o trato respiratório inferior e os vasos sanguíneos (Murray, 2010).

No âmbito da patogenia, as adesinas, quando presentes no pili bacteriano, medeiam a colonização da orofaringe e os lipopolissacarídeos e glicopeptídeos da membrana bacteriana prejudicam a função ciliar do epitélio respiratório, permitindo que a bactéria consiga acessar os capilares sanguíneo por translocação pelo epitélio respiratório. Ao atingir a corrente sanguínea, a bactéria pode passar pela barreira hematoencefálica e acessar as meninges. O lipopolissacarídeo contendo lipídio A induz a inflamação meníngea, desencadeando a meningite (Murray, 2010).

#### **4.1.2.4 MENINGITE POR *Mycobacterium tuberculosis***

A meningite tuberculosa (TBM) é uma das infecções mais devastadoras da infecção tuberculosa, uma vez que atua direto no sistema nervoso central do paciente acometido. Dessa forma, essa infecção é responsável pelo desenvolvimento de infarto cerebral, o qual deve-se a trombose dos vasos intracranianos, ao aumento da coagulação e à diminuição do fluxo



sanguíneo, fatores que se desenvolvem por meio da atividade do bacilo no SNC, uma vez que esse gera inflamação nas meninges dos hospedeiros (Tomiti et al., 2023).

A meningite tuberculosa inicia-se com a infecção respiratória, a qual dissipa-se para áreas extrapulmonares. Nesse sentido, durante o estágio primário da inflamação pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, formam-se as lesões focos de Rich, as quais geram-se no parênquima cerebral e nas meninges. Assim, com o agravamento dessa infecção e possível disseminação do bacilo, há o crescimento dessas lesões e o seu rompimento, provocando a TBM (Salomão, 2017).

Essa patologia possui maior incidência no Sudeste Asiático e na África, totalizando mais de 70% de todos os casos mundiais. Sob essa ótica, observou-se que, mesmo com intervenção médica, essa enfermidade mata aproximadamente 27% dos pacientes que estão sob tratamento. Além disso, o tratamento e o diagnóstico correto ainda são impasses, posto que a resistência a certos fármacos e a dificuldade na detecção do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, no líquido cefalorraquidiano dificulta o manejo na TBM e os sintomas são inespecíficos (Seid et al., 2023).

#### **4.1.2.5 MENINGITE POR *Listeria monocytogenes***

Um cocobacilo, representante do grupo gram-positivo e causador da meningite em pacientes imunossuprimidos, é a *Listeria monocytogenes*. Essa bactéria é caracterizada como um patógeno intracelular, que o protege da fagocitose. Além disso, as cepas virulentas também produzem fatores de aderência celular e hemolisinas, ou ainda produzem uma adesina para um receptor específico nas células do hospedeiro. Ademais, o organismo possui a capacidade de crescer em baixas temperaturas, que o torna capaz de se multiplicar em locais diferentes, sob condições diversas, até atingir concentrações patogênicas (Murray, 2010).

Outrossim, esse patógeno apresenta um neurotropismo, em especial para o tronco encefálico e meninges. Dessa maneira, uma das principais causas de meningite neonatal é a infecção por *Listeria*, além de estar, não só em segundo lugar entre as meningites ocorrentes em adultos acima de 50 anos de idade, mas também constitui a principal causa de meningite em pacientes com linfomas, transplantados ou imunocomprometidos por corticosteroides (Alterthum, 2015).

Atualmente, dados apontam que abscessos cerebrais macroscópicos constituem por volta de 10% das infecções causadas por *Listeria monocytogenes* no sistema nervoso central. Nesses casos, a bacteremia está frequentemente presente e, em 25% dos casos, percebe-se uma meningite concomitante, com isolamento da bactéria de amostras do SNC (Alterthum, 2015).



#### **4.1.2.6 MENINGITE POR *Escherichia coli***

*Escherichia coli* é uma bactéria bacilar Gram-negativa, que se encontra normalmente no trato gastrointestinal (TGI), compõe a microbiota intestinal. Existe uma diversidade patogênica enorme, compreendendo cerca de cinco categorias de amostras que causam infecções intestinais e meningites, sendo encontradas normalmente no TGI humano. Torna-se típica a associação de contaminação de águas e alimentos à presença desta bactéria em testes de amostra, sendo encontrada, principalmente, em áreas com saneamento básico precário. Ela também é uma das bactérias mais presentes na meningite bacteriana neonatal, pois esse grupo é muito presente na flora vaginal materna, podendo ser transferida no momento do parto. A *E. coli* também pode causar lesões fora do intestino, podendo migrar para outras partes do corpo, inclusive para a corrente sanguínea (Alterthum, 2015).

#### **4.1.2.7 OUTRAS BACTÉRIAS QUE PODEM CAUSAR MENINGITE**

Dentre outros agentes etiológicos de origem bacteriana associados à inflamação das meninges, vale destacar os estreptococos do grupo B, os estafilococos e outras bactérias gram-negativas e gram-positivas, a depender da condição imune do hospedeiro (Tortora et al., 2016).

#### **4.1.3 MENINGITES FÚNGICAS**

A meningite fúngica é uma doença causada pela ação de alguns fungos. Os sintomas apresentados pelo indivíduo contaminado dependem de fatores como o ambiente e o agente responsável pela meningite. Nesse sentido, observou-se que, nos últimos anos, a patologia desencadeada por fungos se mostra mais evidente em pacientes portadores de HIV/AIDS, sendo relacionada também ao surgimento de novos fármacos imunossupressores. Além disso, o diagnóstico ocorre por meio da história clínica detalhada e por intermédio de exames físicos e neurológicos (Salomão, 2017).

##### **4.1.3.1 MENINGITE POR *Cryptococcus neoformans***

A criptococose, conhecida também como torulose, doença de Bussew Buschke ou blastomicose europeia, causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, formam células esféricas, que se assemelham a leveduras, além de produzirem cápsulas polissacarídicas extremamente espessas. No entanto, a infecção humana geralmente ocorre pela inalação das formas leveduriformes não-encapsuladas ou esparsamente encapsuladas, uma vez que uma levedura totalmente encapsulada é grande demais para alcançar as pequenas vias aéreas dos pulmões.



São causadores de meningoencefalite potencialmente fatal, principalmente, em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Esses organismos se encontram amplamente distribuídos, sobretudo em áreas contaminadas por fezes de pássaros, mais particularmente pombos. A doença é transmissível principalmente pela inalação de fezes secas contaminadas (Murray, 2010).

No parênquima pulmonar, esse fungo pode desencadear reações tissulares e de defesa imunitária, principalmente a imunidade mediada por células, que é solicitada lentamente e normalmente bloqueia a infecção. Nos casos em que não ocorre este bloqueio, a infecção pode permanecer localizada ou disseminar-se para outros órgãos. Os principais fatores de virulência do fungo são a cápsula composta por material mucopolissacarídico, com propriedades antifagocitárias, e a redução de fenoloxidasas e proteases em grandes quantidades. A resposta do hospedeiro a este patógeno é a mais importante no aparecimento da doença. Uma resposta imune normal do hospedeiro elimina ou sequestra o fungo, que pode permanecer latente no organismo. Alterações importantes na vigilância imunológica, como o uso de drogas imunodepressoras, defeitos genéticos, doenças neoplásicas, autoimunes, e a infecção pelo retrovírus HIV podem determinar imunodepressão transitória ou permanente, permitindo uma infecção primária pelo *Cryptococcus neoformans* ou, mais comumente, que haja a reativação do fungo sequestrado em um local orgânico específico, e, a partir deste, uma disseminação secundária acometendo outros órgãos (Tortora et al., 2017).

A disseminação hematogênica nos pacientes imunossuprimidos pode determinar manifestações disseminadas ou focais. Os fungos inalados se multiplicam em indivíduos que apresentam o sistema imune comprometido, disseminam-se para o SNC e causam a meningite. Diferentemente de outras micoses, como a histoplasmose e a coccidioidomicose, não têm ocorrido relatos de grandes surtos de pneumonia criptocócica associados a uma fonte ambiental comum. Isto sugere que a maioria das infecções primárias pode ser subclínica. A resistência natural humana ao *Cryptococcus neoformans* é tão importante que, muitas vezes, a criptococose pode ser o primeiro sinal de uma imunodepressão. A criptococose é causada por duas espécies do gênero *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans* (CN) e *C. gattii*. A CN (sorotipos A, D e AD) é encontrada em todo o mundo e causa criptococose com mais frequência em pacientes HIV positivos. *C. gattii* (sorotipos B e C) é geograficamente restrito e raramente é diagnosticado em pacientes com HIV, exceto em algumas áreas da África (Alemayehu et al., 2020; Salomão, 2017).





#### 4.1.3.2 OUTROS FÚNGOS QUE PODEM CAUSAR MENINGITE

##### -Meningite por *Histoplasma capsulatum*

*Histoplasma capsulatum* é um fungo que se encontra nas excretas de aves e morcegos, o qual é encontrado no solo após a liberação dessas matérias. Nesse sentido, quando há a inalação de esporos presentes no solo contaminado e a infecção pulmonar, desenvolve-se a infecção do SNC, uma vez que os microrganismos caem na corrente sanguínea e disseminam-se. Pode atingir imunocomprometidos e imunocompetentes, e manifesta-se como meningite crônica ou subaguda. Os sintomas dessa meningite incluem cefaleias, febre e rigidez na nuca, fatores que demonstram comprometimento do SNC (Salomão, 2017).

##### -Meningite por *Paracoccidioides brasiliensis*

Paracoccidioidomicose é uma doença granulomatosa crônica, a qual caracteriza-se pela falha na atividade dos fagócitos, sendo causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, típica nas regiões subtropicais como as Américas Central e do Sul. A contaminação ocorre por inalação dos esporos, e a meningite está intimamente ligada a essa patologia, uma vez que o fungo pode se disseminar e atingir o SNC. Os sintomas incluem crises convulsivas, cefaleias, hemiparesia e sinais cerebelares (Salomão, 2017).

##### -Meningite por *Candida spp.*

Apesar de fazer parte da microbiota humana, o fungo *Candida spp.* pode se disseminar no organismo, por meio da corrente sanguínea, e colonizar o SNC. Nesse sentido, a sua disseminação ocorre em casos de imunossupressão, uso de corticoides, uso extenso de antibiótico, entre outros, podendo, em casos avançados de septicemia, gerar a meningite e comprometer o SNC. Os sintomas incluem cefaleias, sonolência e confusão mental. A doença pode ser fulminante, levando, muitas vezes, ao diagnóstico somente na necrópsia (Salomão, 2017).

##### -Meningite por Aspergilose

*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus* e *Aspergillus flavus* são fungos que podem gerar enfermidades. Dessa forma, a inalação dos esporos desses fungos pode levar ao comprometimento de certos sistemas do corpo, como o SNC, podendo levar ao quadro de meningite. O comprometimento do SNC pode estar relacionado com a disseminação dos esporos pela via hematogênica. Os sintomas incluem febre, alteração do estado mental e déficits neurológicos (Salomão, 2017).

#### 4.1.4 MENINGITE POR PROTOZOÁRIOS



A meningite protozoótica é considerada rara e, eventualmente, grave, manifestando-se como uma inflamação das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal. Ao contrário das meningites bacterianas e virais que são mais comuns, a parasitária é decorrente da invasão de diferentes tipos de parasitas que podem comprometer o sistema nervoso central, desencadeando uma resposta inflamatória que pode resultar em sintomas sérios e complicações neurológicas (Siciliano, 2020).

Este tipo de meningite é mais encontrado nos países em desenvolvimento e em regiões tropicais, como o Brasil, África e Ásia. A invasão do hospedeiro está associada ao consumo de vegetais e animais malcozidos, como peixes crus, sapos, cobras, galinhas e patos. Os primeiros sintomas incluem febre, cefaleia, paralisia dos membros, bem como outros que permanecem e evoluem de forma crônica, resultado da deterioração do SNC; caso não haja terapia eficiente, o indivíduo pode ser conduzido à morte. A abordagem mais utilizada para combater a doença tem sido a eliminação de vetores, por meio de aspectos caseiros como armadilha contra moscas portadoras do parasita e manipulação de machos estéreis por radiação, de forma a impossibilitar a proliferação (Tortora, Case e Funke, 2016; Salomão, 2017; Siciliano, 2020).

#### **4.1.4.1 MENINGITE POR NEUROESQUISTOSSOMOSE**

Neuroesquistossomose constitui uma condição infecto-parasitária que ataca o SNC. A presença de ovos ou vermes maduros no tecido neuronal, intermeníngeo e medular é o que determina o grau de envolvimento neurossistêmico. A espécie mais comum é a *S. mansoni*, que penetra ativamente na pele humana pelas cercárias (fase larval) que estão presentes na água contaminada. Ela alcança a área encefálica quando há hipertensão portal, em decorrência da modificação no fluxo sanguíneo intra-abdominal em direção à veia cava superior. Através de desvios arteriovenosos pulmonares na circulação pulmonar, o *S. mansoni* entra na circulação sistêmica, sendo posteriormente deslocado para vários órgãos, incluindo o cérebro. O comprometimento intracraniano também pode ocorrer devido à ampla conexão entre o sistema venoso intra-abdominal, o plexo venoso vertebral e o subaracnóideo. Dada a característica não valvular desse sistema, o sangue do abdômen pode chegar aos seios venosos intracranianos. No espaço subaracnóideo, o *S. mansoni* estimula um processo inflamatório de natureza imunoalérgica, resultando em meningite com predomínio de células linfomonocitárias, além da ocasional presença de eosinófilos e elevação das glicoproteínas mantidas no líquido cefalorraquidiano (LCR). Esse processo inflamatório pode persistir por meses, desencadeando sintomas meníngeos diversos, intercalados com períodos livres de sintomas (Salomão, 2017).



#### 4.1.4.2 OUTROS PROTOZOÁRIOS QUE PODEM CAUSAR MENINGITE

Outros protozoários podem causar encefalites por invasão direta do cérebro através da corrente sanguínea, dentre eles: *Acanthamoeba spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma spp.*, *Naegleria sp.* e *Plasmodium falciparum* (Siciliano, 2020).

#### 4.1.5 MENINGITE POR HELMINTOS

Os helmintos são animais multicelulares e quimio-heterotróficos. Os helmintos parasitos precisam ser altamente especializados para viver no interior de seu hospedeiro e comumente têm um ciclo de vida elaborado, incluindo as fases de ovos, larvas e adultos (Tortora, Case e Funke, 2016).

##### 4.1.5.1 MENINGITE EOSINOFÍLICA

O principal agente causador da meningite eosinofílica é o nematoide *Angiostrongylus cantonensis*, localizado em algumas regiões norte-americanas, na Ásia e na Austrália. Em território nacional, o parasita está em desenvolvimento proliferativo devido à contaminação do caramujo-gigante-africano, que é usado como hospedeiro intermediário, e o rato como definitivo, infectando humanos mediante a ingestão de larvas por alimentos contaminados. Após a penetração intestinal, alcançam o SNC por via circulatória. A condição engloba: dor de cabeça severa; sensibilidade à luz; indicações meníngeas; sensação exacerbada e formigamento; estado de inconsciência; paralisia dos membros inferiores; episódios convulsivos. A análise do líquido revela predominância de meningite eosinofílica, com aumento nos níveis de proteína e lactato, e levemente afetando os níveis de glicose (Murray, 2010; Salomão, 2017).

##### 4.1.5.2 MENINGITE POR NEUROCISTICERCOSE

Neurocisticercose é uma infecção parasitária que afeta o sistema neurológico, caracterizada por endemicidade nos países emergentes, como os localizados na América Central e América do Sul, regiões com maior índice migratório, sendo, portanto, uma condição mais frequente. Os sintomas são similares aos de uma pessoa com epilepsia ou com tumores no território neurocrânico (Tortora, Case e Funke, 2016).

Ela é ocasionada pela complexa interação hospedeiro-parasita, que se inicia quando há contato oro-fecal no consumo de carne suína crua ou malcozida, bem como alimentos



contaminados com fezes humanas, carregadas de ovos do parasita. Estes eclodem dentro do intestino delgado humano, e então as larvas perfuram a parede intestinal em direção à corrente sanguínea, de forma a se acomodar em diversos tecidos, especialmente na musculatura voluntária, nos olhos e no sistema nervoso. Quando instaladas, se convertem em cisticercos ou cistos, também chamadas de forma metacestódea de *T. solium*. O ser humano, então, torna-se o hospedeiro intermediário. Dessa forma, o processo inflamatório se dá pela indução de anticorpos do hospedeiro, mediante antígenos do cisticerco, com aumento nos níveis de IgA, IgM, IgE e IgG, além de linfocitose CD8. Os cistos vesiculares geram pouca inflamação, enquanto os cistos coloidais são frequentemente envolvidos por uma cápsula de colágeno e desencadeiam uma resposta inflamatória mononuclear, respostas que, ao serem exacerbadas, podem gerar o quadro de meningite. O tecido cerebral próximo apresenta sinais como aumento de células micróglia, gliose astrocitária, inchaço, deterioração neuronal e infiltração linfocitária ao redor dos vasos sanguíneos (Tortora, Case e Funke, 2016; Salomão, 2017).

#### **4.1.5.3 OUTROS HELMINTUS QUE PODEM CAUSAR MENINGITE**

Outros helmintos também podem gerar o desenvolvimento da meningite. São eles: *Ascaris lumbricoides*, *Onchocerca sp.* e *Enchinococcus granulosus* (Siciliano, 2020).

### **4.2 MENINGITE OCASIONADA POR OUTROS FATORES**

O comprometimento infeccioso do SNC e de suas membranas envoltórias pode ser agudo, particularmente por bactérias ou vírus, sendo essas as causas mais frequentes, ou crônico, quando produzidos por protozoários, espiroquetas, helmintos, fungos ou micobactérias. Dentre os fatores não microbiológicos da meningite, tem-se: leucemias; linfomas; pós-vacinas; sarcoidose, neoplasias; vírus lentos; tóxicos (chumbo); irritação química (drogas), entre outros (Siciliano, 2020).

#### **4.2.1 MENINGITES ASSÉPTICAS E NÃO VIRAIS**

A meningite asséptica não é causada por bactérias piogênicas, porém diversas situações e condições clínicas podem desencadeá-la: infecções virais e não virais; alguns fármacos, neoplasias malignas, doenças reumatológicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, angéite granulomatosa e metástases tumorais. Nos casos de meningites assépticas medicamentosas, a simples interrupção da utilização do medicamento causador promove a regressão dos sintomas (Damiani, 2012).



O acometimento da estrutura meníngea desencadeia mecanismos reflexos evitando sua distensão (sinais meníngeos), hipersensibilidade dos tratos nervosos, cefaleia e paralisias de pares cranianos. Apresentações menos frequentes incluem crises convulsivas febris atípicas nas crianças, papiledema bilateral e lesões isoladas de pares cranianos. Trata-se de um diagnóstico difícil cujo pródromo não favorece a identificação. Complicações como síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, tremores e radiculomielite são relatadas (Damiani, 2012).

A incidência de meningite asséptica medicamentosa é desconhecida. Muitos fármacos relacionam-se com a doença: amoxicilina, sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacino, cefalexina, metronidazol, penicilina e isoniazida. Adicionalmente, o alopurinol, AINES (p. ex.: ibuprofeno), carbamazepina, lamotrigina, ranitidina, imunoglobulinas, vacinas (hepatite B e caxumba) e anticorpos monoclonais estão envolvidos na fisiopatologia da meningite asséptica. A apresentação clínica, bem como a análise do LCR não diferencia as meningites assépticas virais das medicamentosas (Damiani, 2012).

#### **4.2.2 MENINGITE POR IATROGENIA**

Estudos recentes afirmam a existência da meningite por iatrogenia ou aracnoidite, uma forma crônica de meningite supostamente rara, causadora de danos neurológicos permanentes e dor intratável. Após serem encontrados 63 termos para a mesma patologia, o estudo foi renomeado como Doenças das Leptomeninges (DLMs). É um contribuinte para as 10 principais causas de anos de vida perdidos ou ajustados por incapacidade. As leptomeninges funcionam clinicamente como um órgão com funções críticas de sustentação do SNC. A morte dos neurônios do SNC ocorre devido ao suprimento arterial insuficiente da parte comprometida e dos nervos que atravessam o espaço subaracnóideo. Os casos envolvem todas as especialidades.

As causas são numerosas, como injeções espinhais e procedimentos de anestesia neuroaxial causam 1,1% e 0,2% de DLMs permanentes, respectivamente, uma situação particularmente grave de meningite iatrogênica é a infecção pós-anestésica Raquidiana por *Pseudomonas* e a iatrogenia por neurotoxicidade dos antibióticos. Os sintomas são previsíveis e os resultados dependem do tempo de tratamento e da extensão do dano residual do espaço subaracnóideo. São propostas uma classificação internacional da doença e possíveis ensaios de tratamento. A ressonância magnética com contraste é atualmente o teste diagnóstico de escolha. A falta de reconhecimento do radiologista é problemática (Salomão, 2020; Palackdkharry, 2022).





### 4.2.3 DEMAIS FATORES

Outras etiologias incluem meningites por utilização de drogas psicodélicas, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), como o ibuprofeno, antibióticos beta-lactâmicos, como amoxicilina, outros tipos de neoplasias, dentre outros (Damiani, 2021).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado que os principais patógenos causadores da meningite são as bactérias e os vírus, a depender de diversos fatores como tropismo, idade, sexo, área geográfica e sistema imune do hospedeiro. Os vírus podem adentrar o SNC diretamente pela barreira hematoencefálica, por leucócitos e por células do endotélio vascular, sendo os mais comuns enterovírus, poliomavírus, vírus da febre do Oeste do Nilo, vírus da encefalite japonesa, vírus chandipura, e os henipavírus. Já nas meningites bacterianas, a invasão ocorre após a bactéria atravessar a barreira hematoencefálica, resultando em lesão e inflamação. Além disso, ressalta-se que, além dos principais causadores, a meningite também pode se desencadear por outros diversos fatores menos comuns, como por fungos (*Cryptococcus*; *Coccidioides*; *Candida*; *Aspergillus*; *Histoplasma*; *Blastomyces*; *Mucor*), protozoários (*Naegleria sp.*; *Acanthamoeba sp.*; *Plasmodium falciparum*; *Toxoplasma gondii*; *Schistosoma mansoni*), helmintos (*Ascaris lumbricoides*; *Cysticercus cellulosae*; *Onchocerca sp.*; *Echinococcus granulosus*), fatores assépticos não virais, iatrogenia e outros fatores.

Ademais, percebe-se que as informações acerca de alguns dos tipos de meningite e sua patogenia não são encontradas facilmente, como principalmente as meningites parasitárias. Diante do exposto, são necessárias mais pesquisas direcionadas à sua patogenia, haja vista se tratar de doenças negligenciadas e ocorrerem em maior quantitativo nos países em desenvolvimento, em que há menor financiamento para pesquisas.

### REFERÊNCIAS

ALEMAYEHU, Tsegaye; AYALEW, Sosina; BUZAYEHU, Temesgen; DAKA, Deresse. Magnitude of Cryptococcosis among HIV patients in sub-Saharan Africa countries: a systematic review and meta-analysis. *African Health Sciences*, Hawassa, Ethiopia, v. 20, n. 1, p. 114–121, 2020.

ALTERTHUM, Flávio (ORG.). **Microbiologia**. 6ª edição ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

COLAS, Romain A.; NHAT, Le Thanh Hoang; THUONG, Nguyen Thuy Thuong; GOMEZ,



Esteban A.; LY, Lucy; THANH, Hai Hoang; MAI, Nguyen Thi Hoang; PHU, Nguyen Hoan; THWAITES, Guy E.; DALLI, Jesmond. Proresolving mediator profiles in cerebrospinal fluid are linked with disease severity and outcome in adults with tuberculous meningitis. *The FASEB Journal*, v. 33, n. 11, p. 13028–13039, 2019.

DAMIANI, D.; FURLAN, M. C.; DAMIANI, D. Meningite asséptica. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, 2012.

LEHMAN, Alice; NALINTYA, Elizabeth; WELE, Abduljewad; KIRUMIRA, Paul; NALUYIMA, Rose; NAMULI, Teopista; MUSA, Fred Turya; SKIPPER, Caleb P.; MEYA, David B.; BOULWARE, David R.; RAJASINGHAM, Radha. Hyponatremia as a Predictor of Cryptococcal Meningitis and Death Among Asymptomatic Persons With HIV and Cryptococcal Antigenemia. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, n. 3, p. ofad156, 2023.

MICHAEL A. MURRAY, Patrick R. Pfaller. **Microbiologia Médica**. 6ª edição. São Paulo: Elsevier, 2010.

MROZOWSKA-NYCKOWSKA, Karolina; ZBRZEŹNIAK, Jakub; PARADOWSKA-STANKIEWICZ, Iwona. Meningitis and encephalitis in Poland in 2020. **Przegląd Epidemiologiczny**, v. 76, n. 3, p. 371–384, 2022.

MUSUBIRE, Abdu Kisekka; MEYA, David B.; RHEIN, Joshua; MEINTJES, Graeme; BOHJANEN, Paul R.; NUWAGIRA, Edwin; MUZOORA, Conrad; BOULWARE, David R.; HULLSIEK, Kathy Huppler; the COAT and ASTRO trial teams. Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: Association with mortality. *PloS One*, v. 13, n. 12, p. e0209337, 2018.

OKURUT, Samuel; MEYA, David B.; BWANGA, Freddie; OLOBO, Joseph; ELLER, Michael A.; CHAM-JALLOW, Fatim; BOHJANEN, Paul R.; PRATAP, Harsh; PALMER, Brent E.; HULLSIEK, Katharine H.; MANABE, Yukari C.; BOULWARE, David R.; JANOFF, Edward N. B Cell Compartmentalization in Blood and Cerebrospinal Fluid of HIV-Infected Ugandans with Cryptococcal Meningitis. *Infection and Immunity*, v. 88, n. 3, p. e00779-19, 2020.

PALACKDKHARRY, Carol S.; WOTTRICH, Stephanie; DIENES, Erin; BYDON, Mohamad; STEINMETZ, Michael P.; TRAYNELIS, Vincent C. The leptomeninges as a critical organ for normal CNS development and function: First patient and public involved systematic review of arachnoiditis (chronic meningitis). *PloS One*, v. 17, n. 9, p. e0274634, 2022.

QU, Xinyi; DOU, Beibei; YANG, Ruicheng; TAN, Chen; CHEN, Huanchun; WANG, Xiangru. C-X-C Motif Chemokine 3 Promotes the Inflammatory Response of Microglia after *Escherichia coli*-Induced Meningitis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 13, p. 10432, 2023.

ROMANOS, Maria Teresa Vilella; SANTOS, Norma Suely de Oliveira; WIGG, Marcia Dutra. **Virologia Humana**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.



ROCHA, Leonardo C.; ESTOFOLETE, Cássia F.; MILHIM, Bruno Henrique Gonçalves de Aguiar; AUGUSTO, Marcos Tayar; ZINI, Nathalia; SILVA, Gislaine Celestino Dutra da; FERRAZ-JUNIOR, Hélio Correa; BRIENZE, Vânia Maria Sabadoto; LISO, Elisabete; CUNHA, Mariana Sequetin; SABINO, Ester Cerdeira; da COSTA, Antonio Charlys; NOGUEIRA, Maurício Lacerda; LUCHS, Adriana; TERZIAN, Ana Carolina Bernardes. Enteric viruses circulating in undiagnosed central nervous system infections at tertiary hospital in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *J Med Virol*, p. 3539–3548, 2021.

ROSHDY, Wael H.; KANDEIL, Ahmed; FAHIM, Manal; NAGUIB, Nourhan Y.; MOHSEN, Gehad; SHAWKY, Shaymaa; ABD EL-FATTAH, Marwa M.; NAGUIB, Amel; SALAMONY, Azza; SHAMIKH, Yara I.; MOAWAD, Mahmoud; EL GUINDY, Nancy; KHALIFA, Mohamed K.; ABBAS, Eman; GALAL, Ramy; HASSANY, Mohamed; IBRAHEM, Mohamed; EL-SHESHENY, Rabeh; ASEM, Noha; KANDEEL, Amr. Epidemiological characterization of viral etiological agents of the central nervous system infections among hospitalized patients in Egypt between 2016 and 2019. *Virology Journal*, v. 20, p. 170, 2023.

SALOMÃO, Reinaldo. **Infectologia - Bases Clínicas e Tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

SEID, Getachew; ALEMU, Ayinalem; DAGNE, Biniyam; GAMTESA, Dinka Fekadu. Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 18, n. 2, p. e0279203, 2023.

SICILIANO, Rinaldo Focaccia. **Tratado de Infectologia - Vol. 1 e Vol.2**. 6ª edição-O livro é composto pelos volumes 01 e 02. São Paulo: Editora Atheneu, 2020.

SHI, Fangyu; QIU, Xia; YU, Mingjing; HUANG, Yan. Tuberculosis-specific antigen stimulated and unstimulated interferon- $\gamma$  for tuberculous meningitis diagnosis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 17, n. 8, p. e0273834, 2022.

SKIPPER, Caleb; SCHLEISS, Mark R.; BANGDIWALA, Ananta S.; HERNANDEZ-ALVARADO, Nelmary; TASEERA, Kabanda; NABETA, Henry W.; MUSUBIRE, Abdu K.; LOFGREN, Sarah M.; WIESNER, Darin L.; RHEIN, Joshua; RAJASINGHAM, Radha; SCHUTZ, Charlotte; MEINTJES, Graeme; MUZOORA, Conrad; MEYA, David B.; BOULWARE, David R.; for the Cryptococcal Optimal Antiretroviral Therapy Timing (COAT) Team. Cytomegalovirus Viremia Associated With Increased Mortality in Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 71, n. 3, p. 525–531, 2020.

TEMFACK, Elvis; RIM, Jean J. B.; SPIJKER, Rene; LOYSE, Angela; CHILLER, Tom; PAPPAS, Peter G.; PERFECT, John; SORELL, Tania C.; HARRISON, Thomas S.; COHEN, Jérémie F.; LORTHOLARY, Olivier. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 72, n. 7, p. 1268–1278, 2021.



TOMIDY, Julianto; SATRIADINATHA, Gede B.Y.; LIWANG, F.K.; MAHARANI, Kartika; IMRAN, Darma; ESTIASARI, Riwanti. Prognostic identifier of cerebrovascular complications in tuberculous meningitis: Meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 32, n. 11, 2023.

TORTORA, Gerard J.; CASE, Christine L.; FUNKE, Berdell R. **Microbiologia - 12ª Edição**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.