

# **ANÁLISE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO. REVISÃO DE LITERATURA**

## **ANALYSIS OF CEREBROSPINAL FLUID. REVIEW OF LITERATURE**

### **Alberto Andrade Leite**

Discente do Curso de Farmácia,  
Faculdades Metropolitanas Unidas(FMU),  
São Paulo, SP, Brasil.  
Departamento de Farmacologia  
Universidade Federal de São Paulo(UNIFESP),  
São Paulo, SP, Brasil.

### **Sérgio Ricardo Honório**

Discente do Curso de Farmácia,  
Faculdades Metropolitanas Unidas(FMU),  
São Paulo, SP, Brasil.  
Laboratório Central do Hospital das Clínicas,  
Faculdade de Medicina da Universidade de São  
Paulo(FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

### **Gabriela Reimão Torres**

Discente do Curso de Farmácia,  
Faculdades Metropolitanas Unidas(FMU),  
São Paulo, SP, Brasil.

### **Paolo Ruggero Errante**

Departamento de Farmacologia-Universidade  
Federal de São Paulo(UNIFESP),  
São Paulo, SP, Brasil.  
Docente do Curso de Farmácia, Faculdades  
Metropolitanas Unidas-FMU, São Paulo, SP, Brasil.  
**E-mail:** errantepr@yahoo.com

## **RESUMO**

O líquido cefalorraquidiano é um humor semelhante ao plasma, presente nos plexos ventriculares, canal central de medula óssea e espaço subaracnóide. Alterações em sua composição podem indicar a presença de infecções, hidrocefalia, tumores e processos isquêmicos. Uma vez que estas patologias podem acarretar danos irreversíveis ao sistema nervoso central até o órbita, é importante a compreensão dos testes laboratoriais realizados com o líquido cefalorraquidiano uma vez que contribuem para o diagnóstico destas patologias e direcionamento da conduta terapêutica.

**Palavras-chave:** Líquido Cefalorraquidiano; Citologia; Sistema Nervoso Central; Diagnóstico Laboratorial.

## ABSTRACT

The cerebrospinal fluid is a similar plasma fluid, present in ventricular plexus, bone marrow central channel and subarachnoid space. Changes in its composition may indicate the presence of infections, hydrocephalus, tumors and ischemic processes. Since these conditions may cause irreversible damage to the central nervous system and death, it is important to understand of the laboratory tests with cerebrospinal fluid, because this contributes to the diagnosis of these diseases and targeting the therapeutic approach.

**Key words:** Cerebrospinal fluid; Cytology; Central Nervous System; Laboratory Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) ou líquor é formado dentro das cavidades ventriculares do sistema nervoso central (SNC) nos plexos coróides, onde são localizados o cerebelo e a coluna espinal dorsal. Os plexos coróides são redes vasculares recobertas de uma membrana que envolve o canal central da medula espinhal e os ventrículos cerebrais <sup>1</sup>. O LCR é formado em duas etapas; a primeira consiste na filtração passiva do sangue através do endotélio capilar coroidal, e a segunda através de secreção ativa pelo epitélio monoestratificado modulado por sistemas neuroendócrinos e hormonais <sup>2</sup>.

A partir dos ventrículos laterais o LCR circula para o 3º ventrículo pelo forame interventricular de Monro e a seguir para o 4º ventrículo pelo aqueduto de Sylvius, e uma pequena porção do LCR entra pelo canal central da medula <sup>3</sup>.

Do 4º ventrículo o LCR passa para o espaço subaracnóideo através do forame de Magendie, e depois para a cisterna magna e cisterna pontina. Da cisterna magna o LCR é levado a cisterna superior, sobre os hemisférios cerebelares. A partir da cisterna pontina passa para a cisterna

interpenduncular e para a cisterna quiasmática. Das cisternas, o LCR sobe pelos dois hemisférios cerebrais até as vilosidades aracnóides, atingindo o SNC <sup>4</sup>.

Seu fluxo é dependente do sistema arterial no plexo, que se dá nos ventrículos laterais para o 3º e o 4º ventrículo, cisternas basais e espaços subaracnóides espinhal e cortical <sup>5</sup>. Também existe uma microcirculação local que permite que o LCR do espaço subaracnóide atinja o espaço subapial de Virchow-Robin e depois seja eliminado do cérebro <sup>4</sup>.

No espaço subaracnóide estão presentes as vilosidades aracnóides que circundam os nervos cranianos, que juntamente com os vasos linfáticos cervicais e ao redor dos nervos espinhais eliminam o LCR do SNC para a circulação venosa <sup>6</sup>.

A composição do LCR se assemelha a um transudato, contendo aproximadamente 99% de água e pequenas concentrações de magnésio, cloro, glicose, proteínas, aminoácidos, ácido úrico e fosfato <sup>5</sup>. A produção do LCR é diária, ao redor de 500 mL/dia <sup>7</sup>.

O LCR é responsável pelo fornecimento de nutrientes, excreção de produtos do metabolismo, manutenção da homeostase e amortecimento do SNC <sup>5</sup>.

## **COLETA E ANÁLISE LABORATORIAL DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO**

Uma vez que a coleta do LCR é um procedimento invasivo, o exame só pode ser realizado após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente ou por seu representante legal (Resolução n. 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996), seguindo as recomendações de procedimentos de convalescência para a reestruturação postural pós-coleta <sup>8</sup>.

A análise do LCR propicia a identificação de doenças que acometem o SNC como infecções, hemorragias, doenças degenerativas e neoplasias <sup>9</sup>. As alterações na composição e fluxo do LCR podem levar ao surgimento de

distúrbios cognitivos e da função motora, o que justifica a análise do LCR para a confirmação destas enfermidades <sup>10</sup>.

A coleta de amostra de LCR só pode ser realizada por um profissional especializado, evitando a ocorrência de acidentes imprevisíveis ou fatais como; cefaléia por diminuição abrupta do líquido ou por hipertensão liquórica, infecção pelo uso de utensílios não estéreis, sufusões hemorrágicas espontâneas ou sangramento excessivo após a extração persistente de LCR em pacientes com distúrbio da coagulação, ou lesão do plexo venoso acarretando hemorragia, que pode interferir nos diagnósticos físico e analítico promovendo falsas interpretações <sup>9</sup>.

A coleta do LCR pode ser realizada na maioria das cavidades do SNC, porém, existem vias preferenciais que propiciam segurança na extração, como a punção lombar entre L<sub>3</sub> e L<sub>4</sub>, L<sub>4</sub> e L<sub>5</sub> ou L<sub>5</sub> e S<sub>1</sub> (espaços entre as vértebras lombares), a punção suboccipital feita na região cisterna magna entre o occipital e a 1ª vértebra cervical (na região das vértebras occipitais), e a punção ventricular feita diretamente em um dos ventrículos laterais através da trepanação da calota craniana (Figura 1).

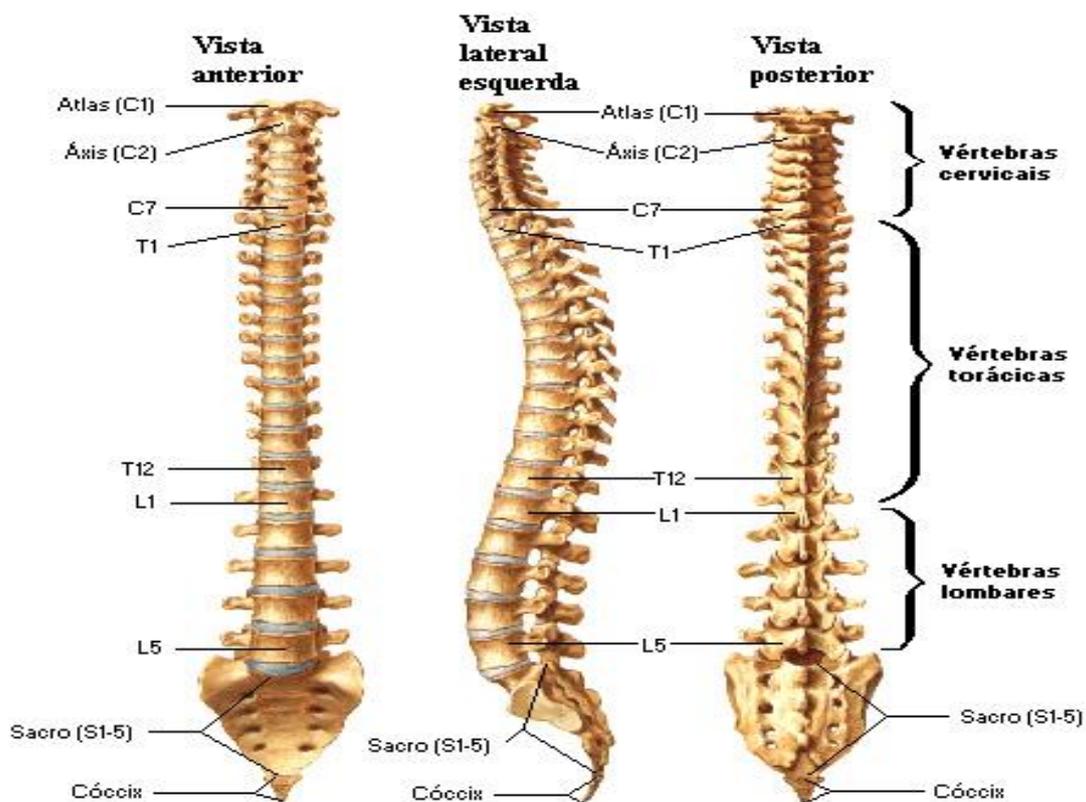


Figura 1 - Panorama da coluna vertebral <sup>31</sup>.

A punção lombar é a mais empregada, porém, não sendo realizada de forma correta pode levar a herniação das amígdalas cerebelares, gerando morte por compressão repentina dos centros bulbares cardiorrespiratórios. A punção suboccipital exige maior segurança técnica para evitar lesão do tronco cerebral, porém, é menos dolorosa e mais simples, diminuindo o risco de perda de material <sup>11</sup>.

Uma vez que o LCR é um material biológico com alto potencial de contaminação durante sua coleta e manuseio, é fundamental a utilização de equipamentos de proteção individual, e sua manipulação *in vitro* feita em câmara de fluxo laminar vertical sempre que possível.

Para a realização das coletas do LCR, o paciente deve ser submetido a posições posturais usuais; na punção lombar o paciente deve estar sentado ou em decúbito lateral e na punção suboccipital, sentado ou em decúbito dorsal. Essas posturas facilitaram a retirada do material e propiciaram conforto ao paciente (Figura 2). Essas posições de coletas além de facilitarem todo o processo de extração, impedem erros de cálculos, pois igualam as pressões embaixo (coluna espinal) com a de cima (cérebro). Na presença de pressão normal de abertura, pode-se remover até 20 mL de LCR <sup>12</sup>.

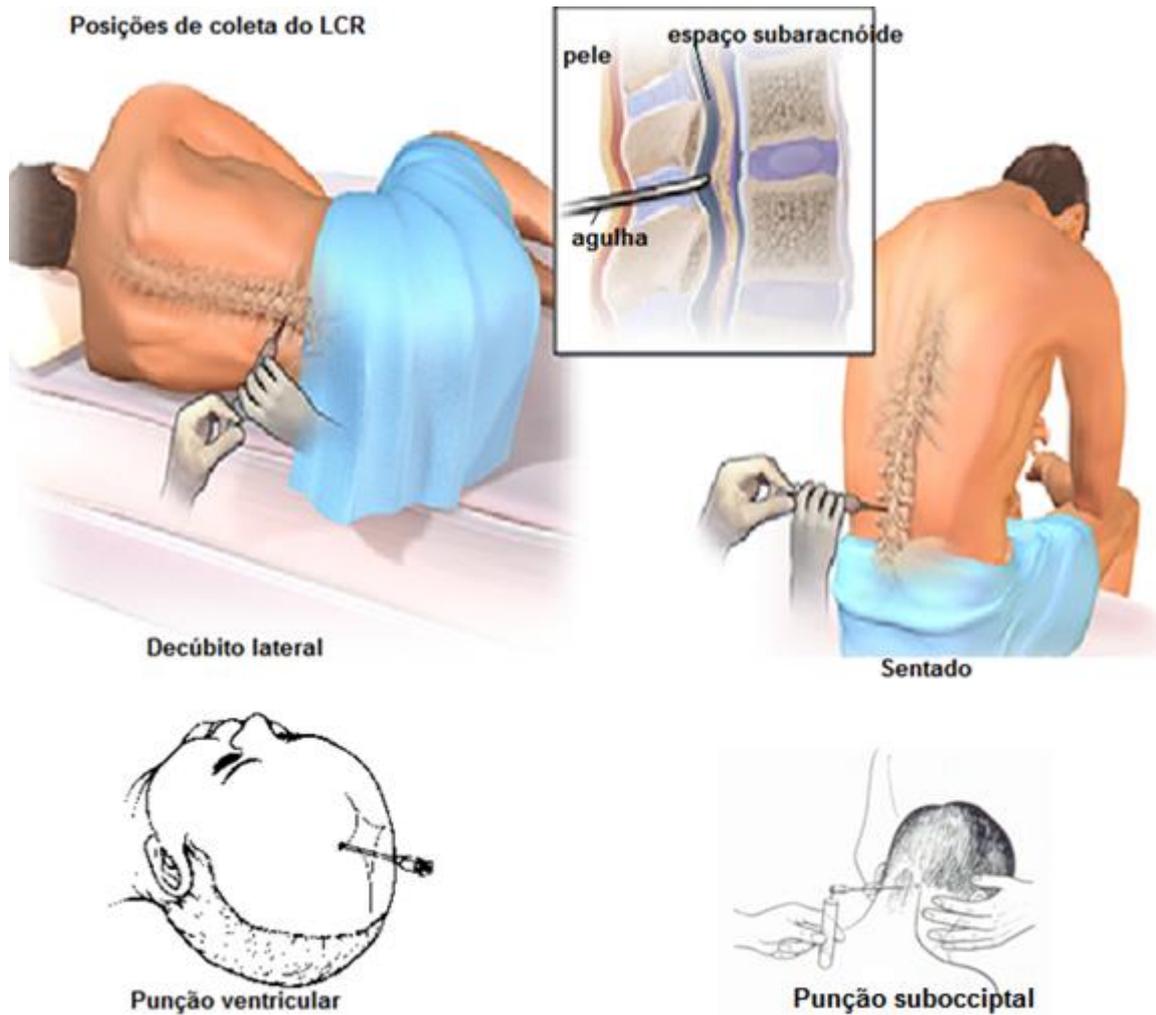


Figura 2 - Punção lombar em adultos nas posições: lateral e sentado. Punção suboccipital e punção ventricular em neonatos.

Para a coleta do LCR são utilizados três frascos estéreis sem anticoagulantes onde, um será utilizado para análises bioquímicas e sorológicas, outro para exames microbiológicos e o terceiro para contagem celular. Dessa forma o primeiro tubo é destinado ao setor de análise bioquímica e sorológica, o segundo para o setor de microbiologia e o terceiro para o setor de citologia. Se a coleta for efetuada apenas em um frasco, deve-se realizar primeiro os exames bacteriológicos, seguido do hematológico/citológico e por último o sorológico. Os frascos utilizados devem conter o nome, número de registro do paciente, data e local de coleta (onde foi puncionada a amostra), pois os parâmetros citológicos podem variar de acordo com o local da punção<sup>13</sup>. Amostras hemorrágicas por erro de punção devem sofrer centrifugação para diferenciar de amostras com suspeita de hemorragia cerebral.

## Análise do líquido cefalorraquidiano

A amostra de LCR coletada deve ser enviada em até duas horas no máximo ao laboratório para as análises, e sua temperatura de armazenamento é de 5° a 12°C <sup>14</sup>.

Para o diagnóstico líquórico as pesquisas laboratoriais são de extrema importância para o diagnóstico de meningite. Através dessas metodologias é possível avaliar a intensidade do processo inflamatório, além da determinação dos agentes etiológicos e pesquisa de anticorpos específicos que informam de maneira indireta qual é a infecção.

O processo de investigação que será feito no LCR, começa com o condicionamento psíquico do paciente e, logo após a extração, são analisadas as características físicas do material, passando para os exames laboratoriais que verificam o aspecto e a cor, indo para as pesquisas citológicas, análises bioquímicas, microbiológicas e investigação imunológica. Outras finalidades da extração é a decompressão do sistema nervoso e o uso desta via para infusões de medicamentos <sup>15</sup>. Exemplo de exames clínicos/laboratoriais do LCR e valores de referências estão descritos na tabela 1.

Tabela 1.

Parâmetros	Adultos	Crianças	Adultos Obesos
<b>Pressão de abertura (mmH<sub>2</sub>O)</b>	100 – 180	30 – 60	Pode chegar a 250
<b>Aspecto</b>	Límpido	Ligeiramente turvo	Hemorrágico
		Turvo	
<b>Cor</b>	Incolor	Eritrocromico	Xantocromico
			Acastanhado
<b>Celularidade</b>	0 – 5 células/mm <sup>3</sup>	0 – 5 Células/mm <sup>3</sup>	-
<b>Celularidade</b>	De 1 a 12 meses	Neonatos	-
	< 19 células/mm <sup>3</sup>	< 30 Células/mm <sup>3</sup>	-
<b>Glicose (mg/dL) (2/3 da glicemia)</b>	45 – 85	Neonatos	-
	(50 – 65% do valor sérico)	74 – 81% da glicemia	-
<b>Proteína (mg/dL)</b>	15 – 45	Neonatos de 30 a 90 dias: 20 – 100	-
		RN de 3 a 6	-

		meses: 15 - 50 6 meses a 10 anos: 15 - 30	
<b>Cloreto (mEq/dL)</b>	680 - 750	-	-
<b>Reação de Pandy</b> LCR + ácido Fênico a 0,66%	Normal = Não reativo	Opalescente Reagente +	Turvo Regente ++
<b>Reação de Nonne- Appelt</b> LCR + solução saturada NH <sup>4+</sup>	Negativo	Positivo Apresenta um anel esbranquiçado	- -
<b>Eletroforese de proteínas</b>	Bandas oligoclonais pela presença de imunoglobulinas produzidas por clones de linfócitos B, encontradas em mais de 90% dos pacientes com esclerose múltipla. Outras causas incluem panencefalite esclerosante subaguda pós-sarampo, neurosífilis e encefalopatia viral pelo HIV.		

Nas coletas do LCR são verificadas as pressões de abertura e final com o auxílio de um manômetro. A pressão normal de abertura varia de 10 a 100 mmH<sub>2</sub>O em crianças abaixo de 8 anos; 60 a 200 mmH<sub>2</sub>O em crianças acima de 8 anos de idade e 90 a 180 mmH<sub>2</sub>O em adultos. Na meningite a pressão está aumentada tanto pela formação do exsudato quanto pela maior secreção de líquido. O aumento da pressão além de indicar hipertensão intracraniana, sugere anóxia encefálica e maior risco de sequelas neurológicas tardias <sup>9</sup>.

A observação visual da coloração e aspecto do LCR é a etapa inicial da análise. O líquido normalmente é incolor, e em determinadas condições pode apresentar alteração na coloração, como a xantocrômica e a hemorrágica (Figura 3). Uma amostra xantocrômica é aquela que após a centrifugação apresenta coloração amarelada ou alaranjada, e a amostra hemorrágica apresenta após a centrifugação presença de hemólise com coloração vermelha ou rósea. Também ocorrem alterações na cor promovida pela alta concentração de bilirrubina ou proteínas. A

intensidade da coloração pode ser mensurada por metodologia visual através da comparação com padrões de coloração de bicromato de potássio em diferentes concentrações <sup>16</sup>.

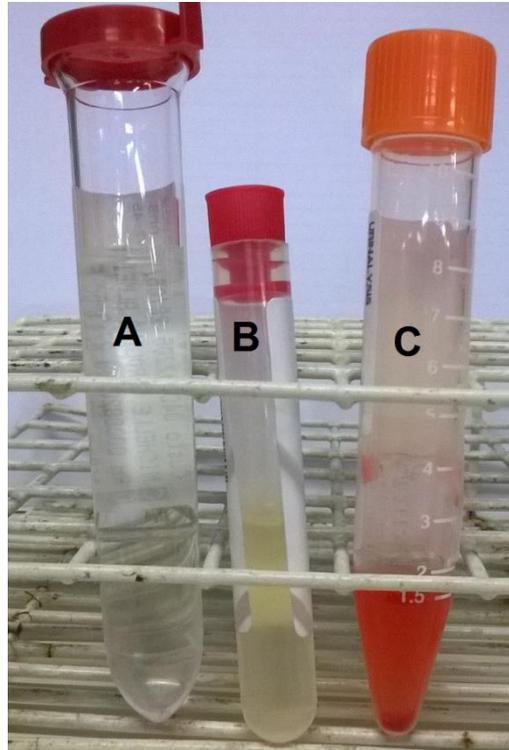


Figura 3 - Tipo de amostra de LCR em tubos estéreis.  
A.Límpido; B.Xancrômico; C.Hemorrágico.

O aspecto do líquido varia do límpido, levemente turvo, turvo ou turvo leitoso, influenciado pela presença de leucócitos, proteínas, lipídios, microrganismos e hemácias <sup>17</sup>. Outro fator que influencia o aspecto do material é a presença de coágulos formados em casos de acidente de punção, Síndrome de Froin, meningite tuberculosa ou supurativa <sup>13</sup>.

Na análise citológica são considerados elementos figurados do LCR, hemácias, leucócitos, células tumorais, leveduras e fungos. Normalmente o LCR não contém esses elementos, porém após a extração é necessário que se faça a contagem global de hemácias e leucócitos, sendo considerado normal uma contagem de leucócitos e hemácias de até 5 células/mL <sup>9</sup>.

Esta contagem é realizada na câmara de Fuchs Rosenthal por possuir maior precisão, embora outras câmaras de contagem possam ser utilizadas. As hemácias são identificadas por um contorno regular e halo

central e, se a amostra possuir hemácias crenadas, estas apresentam projeções finas e pontuadas na superfície da membrana plasmática. Os leucócitos apresentam um aspecto granular e brilhante (refringente) <sup>10</sup> (Figura 4A). Nas meningites existe uma quantidade variável de leucócitos (0 a >100.000 células/mL de líquido). A maior parte das meningites bacterianas apresenta de 200 a 1.500 leucócitos/mL de líquido <sup>12</sup>.

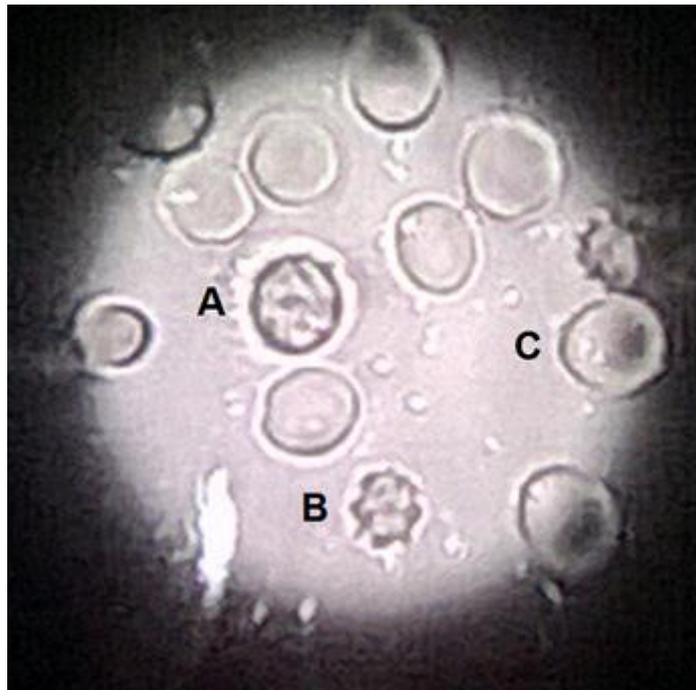


Figura 4 - Fotomicrografia de leucócitos e hemácias analisada em câmara de Fuchs Rosenthal.

Se o material analisado contiver um número de elementos figurados acima do esperado para a normalidade, há necessidade de realizar a contagem diferencial que identificará qual a predominância do tipo leucocitário presente (Tabela 2).

Tabela 2.

<b>Número de leucócitos/mm<sup>3</sup></b> <b>Contados na câmara de Fuch</b> <b>Rosenthal</b>	<b>Número de células que devem estar</b> <b>presentes na lâmina após</b> <b>citocentrifugação</b>
0	0 a 40
1 a 5	20 a 100

6 a 10	60 a 150
11 a 20	150 a 250
20	250

Esta contagem diferencial é feita com o sedimento do LCR sobre uma lâmina de vidro, que poderá ser extraído com o auxílio da câmara de Suta (técnica da sedimentação gravitacional acelerada) ou de uma citocentrifugação (Figura 5).



Figura 5 - Câmara de Suta e Citocentrifuga.

Após a secagem do sedimento na lâmina, é realizada coloração utilizando o corante May Grunwald-Giemsa (método para coloração de células de sangue periférico, medula óssea ou para estudo citológico de elementos celulares, utilizado somente para diagnóstico *in vitro*), embora possam ser utilizados outros corantes como panótico ou Leishman. Depois da confecção e coloração da lâmina, esta é submetida a contagem diferencial celular utilizando objetiva de imersão<sup>9,10,12</sup>.

A pesquisa celular tem relevante significado para o exame do LCR e requer atenção redobrada quando apresenta um número anormal de células (pleocitose). Não podemos afirmar o diagnóstico definitivo somente pelos exames citológicos, porém suas informações direcionam qual é o tipo de meningite:

- 1) Se o número de neutrófilo estiver aumentado, suspeita-se de meningite bacteriana; meningoencefalite viral inicial, micótica inicial; tuberculosa inicial, se transformando em uma pleocitose linfocitária num período entre 2 a 3 dias. Este aumento também pode estar relacionado às hemorragias do SNC, convulsões e derramamento purulento (empiema subdural) <sup>14</sup>.
- 2) Se o número de linfócitos estiver aumentado, suspeita-se de meningite viral, tuberculosa, fúngica, sífilítica, leptospirótica; bacteriana por agentes incomuns como a *Listeria monocytogenes*; parasitas do SNC como na cisticercose; toxoplasmose e distúrbios degenerativos <sup>12,17</sup>.
- 3) Se o número de eosinófilo estiver aumentado, suspeita-se de cisticercose, micoses, reações a materiais estranhos ao SNC (drogas) e polineurite aguda <sup>18</sup>.
- 4) Caso o número de monócitos esteja aumentado, isto não implica em uma especificidade para um determinado diagnóstico (pode fazer parte de uma reação celular mista), porém pode possuir associação com meningites viral, tuberculosa e fúngica <sup>12</sup>.
- 5) Se ocorrer predominância de blastos, pode sugerir infiltração de células neoplásicas devido a leucemia ou linfoma <sup>19</sup>.

No exame bioquímico do LCR a concentração normal de glicose no líquido corresponde a dois terços da sanguínea (42 a 78 mg% em recém-nascidos e 50 a 80 mg% em adultos); é comum ocorrer hipoglicorraquia em alguns casos de meningites como na fase aguda da meningite bacteriana e também nos processos crônicos e supurativos. Esta baixa concentração de glicose se dá pelo seu consumo pelos microrganismos presentes <sup>10</sup>.

A dosagem de proteínas no LCR no estágio inicial da meningite se encontra elevada (>40 mg/100 mL), e a medida que o processo inflamatório se reduz, a concentração de proteína também se reduz, em associação com a pleocitose. Dependendo do local da punção, temos valores diferentes de referências para proteínas<sup>13</sup>.

A concentração de cloreto no líquido está relacionada à osmolaridade do meio extracelular e alterações do equilíbrio ácido-básico, se apresentando em concentrações baixas nos processos crônicos e na neurotuberculose. Valores normais de cloretos estão entre 702 a 749 mg% em recém-

nascidos e 680 a 750 mg% em adultos <sup>10</sup>.

Os exames microbiológicos são complementares aos diagnósticos e normalmente são realizados se os exames de rotina (exames físicos e bioquímicos) revelarem necessidades específicas que impliquem na continuidade da investigação laboratorial. A visualização e descrição morfológica do microrganismo é possível quando existem mais de  $10^5$  microrganismos/mL de LCR não centrifugado <sup>5</sup>. Nesta etapa podem ser realizadas culturas para vírus, bactérias e fungos <sup>13</sup>.

Os exames bacterioscópicos normalmente utilizam a coloração de Gram, e este procedimento é imediato quando a contagem diferencial da celularidade apresentar número elevado de granulócitos (neutrófilos), ou quando a contagem global feita na câmara de Fuchs Rosenthal for superior a 5 células/mm<sup>3</sup>. É importante salientar que todos os fungos são corados como Gram positivos, portando, está metodologia de coloração não visa à identificação dos microrganismos, mas a discriminação dos elementos fúngicos de artefatos no LCR; neste caso a tinta da china pode ser utilizada para a identificação de *Cryptococcus neoformans* <sup>20</sup>.

Quando ocorre predominância de linfócitos ou monócitos na contagem diferencial, é necessária a coloração de Ziehl-Neelsen para bactérias ácido-álcool resistentes para pesquisa de meningite tuberculosa <sup>21</sup>.

Os principais agentes causadores de meningite estão descritos na tabela 3.

Tabela 3.

<b>Vírus</b>	Arenavírus (coriomeningite linfocitária), Caxumba, Citomegalovírus, Coxsackie vírus B, Echovírus 9, Herpes simples, Póliovírus, Raiva, Rubéola, Sarampo,
--------------	---

	Varicela-zoster, Vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), Vírus de Epstein-Barr.
<b>Bactérias Gram positivas e</b>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Bacterioides spp.</i> , <i>Flavobacterium meningossepticum</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermitis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
<b>Bactérias Gram negativas</b>	<i>Aerobacter spp</i> , <i>Citrobacter spp</i> , <i>Escherichia coli K1</i> , <i>Haemophilus influenzae B</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Serratia spp</i>
<b>Micobactérias</b>	<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Espiroquetas</b>	<i>Leptospira spp</i> , <i>Treponema pallidum</i> ,
<b>Fungos</b>	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioidis brasiliensis</i>
<b>Protozoários</b>	<i>Acanthamoeba spp</i> , <i>Naeglia spp</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
<b>Helmintos</b>	<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Cisticercus cellulosae</i> , <i>Onchocerca spp</i>

Dentre os principais vírus causadores de meningite, destacam-se os enterovírus da família picornaviridae, constituída pelos echovírus, poliovírus e coxsackievírus dos grupos A e B. Os herpesvírus são responsáveis por 0.5 a 3% dos casos de meningite viral aguda; o citomegalovírus, o vírus de Epstein-Barr e os arbovírus são responsáveis por 5 a 10% dos casos. Casos de ocorrência rara incluem o vírus da coriomeningite linfocitária, herpesvírus simples -1, -2 e -6 <sup>22</sup>.

A meningite viral normalmente apresenta curso benigno, e o líquido apresenta aspecto claro, com predomínio de células linfomononucleares abaixo de 500/mL (exceto na caxumba, cujo aspecto pode ser turvo e a contagem varia de 300 a 3.000 células/mL). A concentração de proteínas, clóretos e glicose pode estar normal ou com leve alteração <sup>23</sup>.

Apenas três espécies bacterianas causam meningites bacterianas em mais de 70% dos casos, o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria Gram-positiva com forma esférica a oval que se agrupam em cadeias, e que causa meningite em crianças entre 30 dias a 4 anos de idade, com prevalência dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F <sup>24</sup>. O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria Gram-negativa coco bacilar com arranjos em pares ou cadeias, que causa meningite principalmente em crianças com menos de 4 anos de idade, enquanto a *Neisseria meningitidis* é um diplococo Gram-negativo que se agrupa em pares, e que acomete principalmente crianças com menos de 2 anos de idade <sup>25</sup>.

Nas meningites bacterianas o líquido se apresentar com aspecto turvo, aumento no número de polimorfonucleares (neutrófilos) (>1.000/mL), aumento da concentração de proteínas (>100 mg/mL) e hipoglicorraquia <sup>24</sup>.

A identificação dessas bactérias requer amostra do LCR corado por método gram e identificação de seu formado (coco, bacilo, espirilo), e arranjo (cacho, cadeia), além de cultura, onde as bactérias são inoculadas em meio enriquecido e depois semeadas em Ágar sangue, Ágar chocolate ou meio enriquecido de Muller-Hinton e incubadas em atmosfera com 10 % CO<sub>2</sub> <sup>20</sup>. Para a *Neisseria meningitidis* podem ser utilizados outros meios seletivos como o Thayer-Martin modificado (TMM) e New York City (NYC)

durante 24 a 48 horas a 37°C em atmosfera com 5 a 10 % CO<sub>2</sub>.

A meningoencefalite tuberculosa constitui a forma mais frequente de neurotuberculose que envolve as leptomeninges e estruturas intracranianas, acometendo principalmente crianças de 3 meses a 3 anos de idade. Nesta enfermidade, a síndrome liquórica se constitui por hipertensão moderada, líquido de aspecto límpido, turvo ou xantocrômico com presença de fibrina, leve hipercitose e aumento da concentração de proteínas com diminuição da concentração de glicose e cloretos <sup>21</sup>.

A presença de fungos nas meninges pode levar ao desenvolvimento de meningite fúngica, e o diagnóstico precoce da presença de fungos na amostra do LCR transmite uma informação imediata ao médico para a correta terapia ao paciente.

A *Cândida albicans* (Figura 6) é a levedura mais comum, podendo causar a candidíase mucocutânea, candidíase cutânea congênita e candidíase sistêmica. O envolvimento do SNC ocorre em 25% dos pacientes com candidíase sistêmica, normalmente recém-nascidos entre a segunda e sexta semana de vida. O exame do líquido normalmente revela pleocitose com predomínio de polimorfonucleares, hipoglicorraquia e elevação da concentração de proteínas <sup>26</sup>.

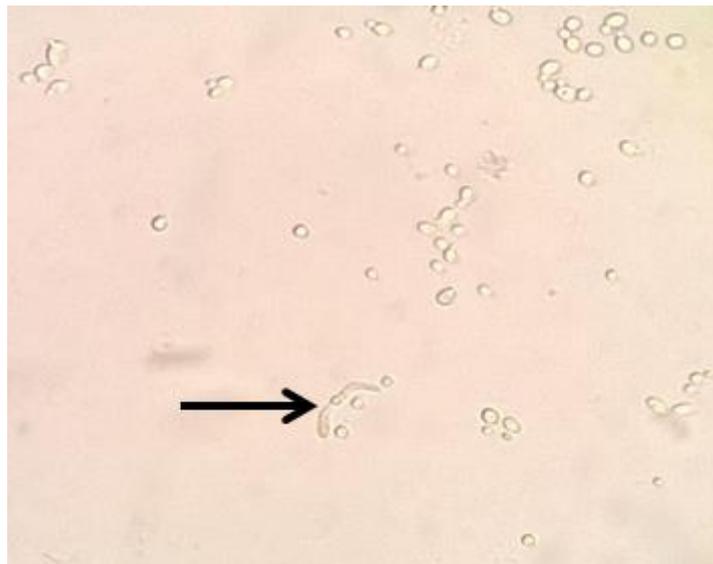


Figura 6 - *Cândida albicans*.  
Blastoconídios da levedura *Cândida albicans* (seta).

Um dos fungos mais comuns de ser encontrado no SNC e LCR é o

*Cryptococcus neoformans*. O *C. neoformans* é adquirido através da via aerógena, podendo se disseminar através da corrente sanguínea para outras partes do corpo, incluindo o cérebro e meninges, especialmente em indivíduos imunossuprimidos <sup>27</sup>.

O *C. neoformans* pode ser pesquisado no LCR através da coloração por tinta nanquim (tinta da china), onde são observados halos capsulares (Figura 7). A identificação de pseudohifas do *C. neoformans* pode ser realizada pelo método de Gram (Figura 8), e a confirmação definitiva de sua presença no LCR pelo cultivo em meio seletivo como Ágar Sabouraud dextrose (ASD) ou meio Chromagar Candida (Figura 9) <sup>20,27</sup>.

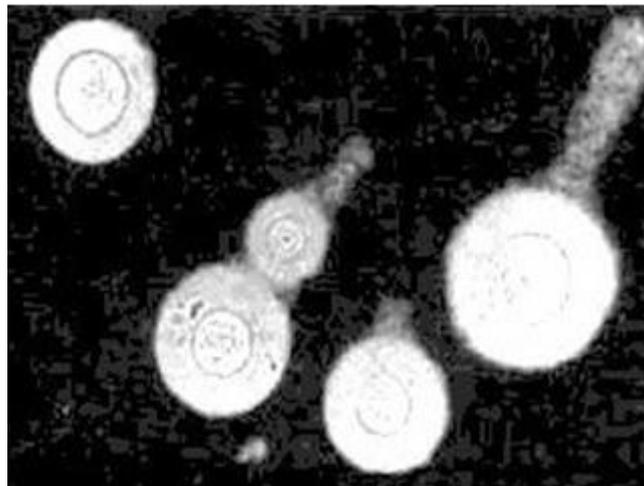


Figura 7 - Halos de *Cryptococcus neoformans*. Leveduras em brotamento rodeadas de halo capsulados transparente (cápsula polissacarídica), sobre fundo negro. Coloração por tinta da China.

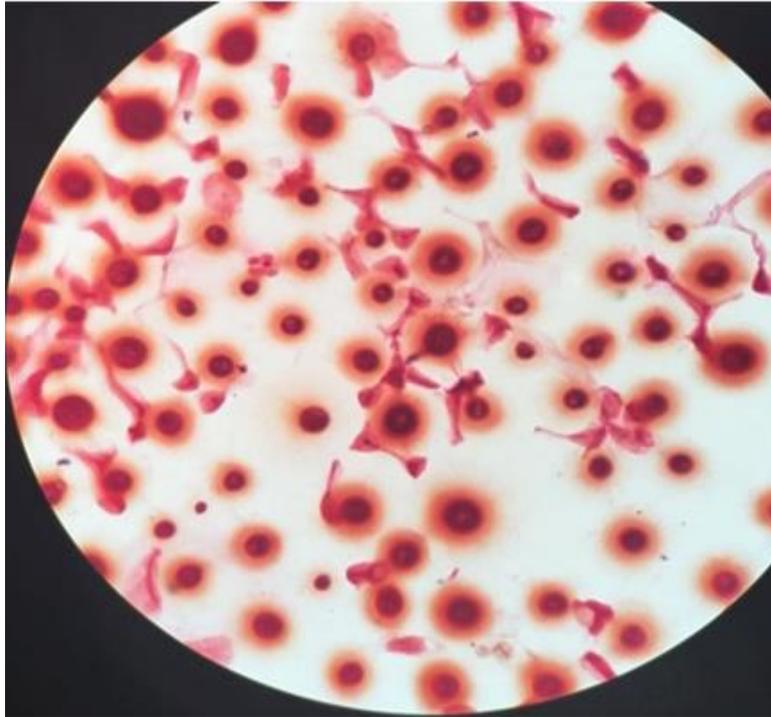


Figura 8 - *Cryptococcus* com pseudohifas. Coloração pelo método de Gram.

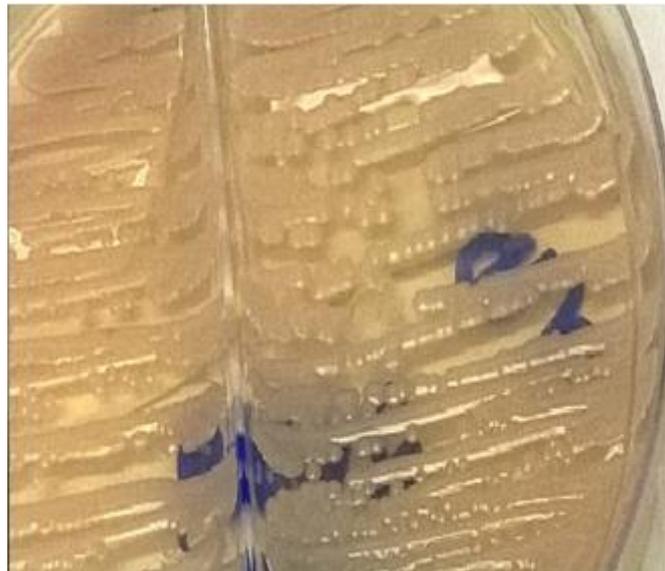


Figura 9 - Placa Chromagar Candida com crescimento de colônias de leveduras de *Cryptococcus neoformans* isolado a partir do LCR.

Em menor proporção a meningite fúngica pode ser causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis* (Figura 10), agente etiológico da paracoccidioidomicose (*Blastomicose Sul-Americana*), uma micose transmitida através da inalação de propágulos do fungo presentes em solo, que atinge as vias pulmonares e pelas vias hematogênica e linfática alcança diferentes órgãos<sup>28</sup>.

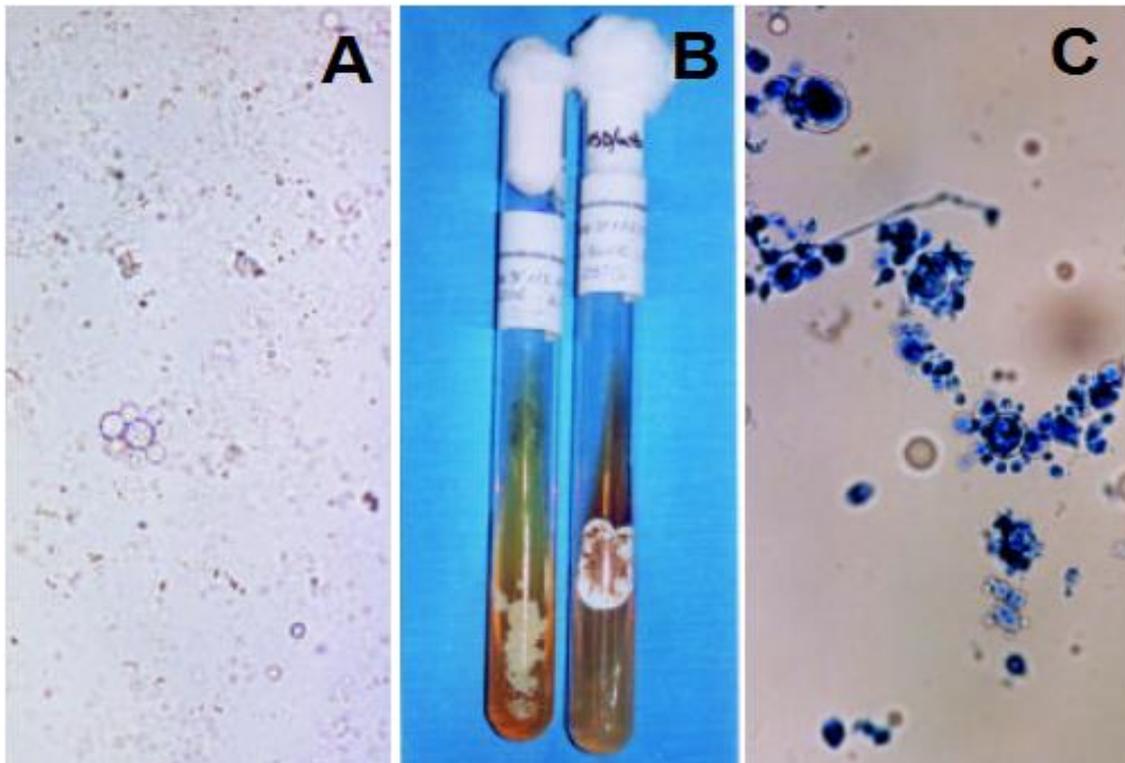


Figura 10 - Cultura de *Paracoccidioides brasiliensis* em ágar Sabouraud.  
 A. Pesquisa direta de fungo no LCR, em KOH a 20%, evidenciando leveduras com gemulações múltiplas.  
 B. Cultura de *Paracoccidioides brasiliensis* isolado a partir do LCR após 20 dias de crescimento em Ágar inclinado.  
 C. Cultura de *Paracoccidioides brasiliensis* isolado a partir do LCR em Ágar Sabouraud a 36°C, corado por lactofenol azul algodão<sup>28</sup>.

Em termos gerais, as infecções fúngica do líquido são semelhantes às aquelas observadas na meningite tuberculosa, com aspecto claro ou turvo; e a cor xantocrômica pode estar presente. A contagem global de células é variável podendo chegar a  $>1.000/\text{mL}$  com predomínio linfocitário; a taxa de proteínas está aumentada e a concentrações de glicose e cloretos diminuída<sup>20</sup>.

Alguns exames são solicitados à medida que a anamnese é apresentada ao médico, e este solicitará se necessário, exames imunológicos na suspeita de sífilis, cisticercose, toxoplasmose, citomegalovírus e herpes entre outros.

Na suspeita de neurosífilis, os exames imunológicos no material do LCR incluem o teste de Lues pela reação de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) ou a reação de Wassermann (técnica de Steinfeld), técnicas rápidas de microfloculação (testes não treponêmicos para sífilis). Quando

confirmada a positividade, é realizada a pesquisa de anticorpos treponêmicos, específicos e confirmatório para o *Treponema pallidum* (teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescente, FTA-ABS) <sup>29</sup>.

Na suspeita de cisticercose, é realizada a técnica de imunofluorescência indireta para pré-diagnóstico da presença da larva migratória do cisticerco. Se o pré-diagnóstico indicar positividade, será realizado ensaio enzimático de imunoabsorbância (ELISA) para a pesquisa de anticorpos IgG contra o *Cysticercus cellulosae* <sup>30</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A retirada do LCR requer competência por parte do médico, e todo cuidado deve ser tomado desde o pré-preparo do paciente até a finalização da coleta. Este cuidado com a manipulação do LCR se estende até as finalizações das investigações clínicas/laboratoriais.

O líquido por se encontrar em um local hermeticamente fechado e estéril, pode ser modificado por doenças infecciosas e não infecciosas que alteram sua composição e produção. A avaliação laboratorial do LCR contribui para a definição diagnóstica de diferentes doenças, auxiliando no diagnóstico e tratamento. Além disso, este exame é capaz de antecipar possíveis modificações dos processos vasculares, inflamações e processos neoplásicos que podem danificar de forma direta ou indireta o SNC.

## AGRADECIMENTOS

A Dra. Cecilia Godoy Carvalaes e Ms. Cynthea Carolina Sanches Zanetti do setor de Microbiologia e Ms. Cristiane de Paula Teixeira do setor de citologia do Laboratório Central do Hospital São Paulo-Disciplinas de Medicina Laboratorial pelas amostras gentilmente cedidas para a realização das imagens.

## REFERÊNCIAS

1. Skipor J, Thierry J. The choroid plexus - cerebrospinal fluid system: undervaluated pathway of neuroendocrine signaling into the brain. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2008; 68(3): 414-28.
2. Weaver C, McMillan P, Duncan JA, Stopa E, Johanson C. Hydrocephalus disorders: their biophysical and neuroendocrine impact on the choroid plexus epithelium. *Adv Mol Cell Biol*. 2004; 31: 269-93.
3. Redzic ZB, Preston JE, Duncan JA, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. The choroid plexus cerebrospinal fluid system: from development to aging. *Curr Top Dev Biol*. 2005; 71: 1-52.
4. Proescholdt MG, Hutto B, Brady LS, Herkenhan M. Studies of cerebrospinal fluid flow and penetration into brain following lateral ventricle and cisterna magna injections of the tracer [<sup>14</sup>C]inulin in rat. *Neuroscience*. 2000; 95(2):577-92.
5. Johanson CE, Duncan III JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008; 5:10.
6. Zakharov A, Papaiconomou C, Koh L, Djenic J, Bozanovic-Sosic R, Johnston M. Integrating the roles of extracranial lymphatics and intracranial veins in cerebrospinal fluid absorption in sheep. *Microvasc Res*. 2004; 67(1): 96-104.
7. Sotelo J, Izurieta M, Arriada N. Treatment of hydrocephalus in adults by placement of an open ventricular shunt. *J Neurosurg*. 2001; 94(6): 873-79.
8. Puccioni-Sohler M, Machado LR, Canuto R, Takayanagui OM, Almeida SM, Livramento JA. Coleta do líquido cefalorraquidiano, termo de consentimento livre e esclarecido e aspectos éticos em pesquisa. *Arquivo de Neuropsiquiatria*. 2002; 60(3-A): 681-84.

9. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *American Family Physician*. 2003; 68(6): 1103-108.
10. Jerrard DA, Hanna JR, Schindelheim GL. Cerebrospinal fluid. *J Emerg Med*. 2001; 21(2): 171-78.
11. American Academy of Neurology. Report of the Quality Standards Subcommittee. Practice parameters: lumbar puncture. *Neurology*. 2005; 65: 510-12.
12. Comar SR, Machado NA, Dozza TGD, Haas P. Cytological analysis of cerebrospinal fluid. *Estud Biol*. 2009; 31(73/74/75): 93-102.
13. Melo CL, Martins AMC, Martins RD, Queiroz MGR. Análise laboratorial do líquido cefalorraquidiano. *RBAC*. 2003; 35(3): 109-12.
14. Almeida SM, Nogueira MB, Raboni SM, Vidal LC. Laboratorial diagnosis of lymphocytic meningitis. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11(5): 489-95.
15. Silva JLB, Gazzalle A, Teixeira C. Current approach to upper extremities entrapment neuropathies. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*, 2009; 53 (2): 169-74.
16. Arora S, Swadron SP, Dissanayake V. Evaluating the sensitivity of visual xanthochromia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med*. 2010; 39(1): 13-16.
17. Aulesa C, Mainar I, Prieto M, Cobos N, Galimany R. Use of the advia 120 hematology analyzer in the differential cytologic analysis of biological fluids (Cerebrospinal, Peritoneal, Pleural, Pericardial, Synovial, and Others). *Laboratory Hematology*. 2003; 9(4): 214-24.
18. Tesser E, dos Reis MLAA, Borelli P, Matas SLA, Reis Filho JB. Líquido cefalorraquidiano no diagnóstico da esquistossomose raquimedular. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3-A): 661-65.
19. Glantz M, Cole B, Glantz L. Cerebrospinal fluid cytology I patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer*. 1998; 82(4): 733-39.

20. ANVISA-Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde, Módulo 8 - Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária SEPN 515, Edifício Ômega. Bloco B, Brasília (DF)-Versão Preliminar, ANVISA, 2004.
21. Heringer RR, Fernandes LEBC, Gonçalves RR, Sohler MP. Localização da lesão e achados do líquido cefalorraqueano na meningite tuberculosa. Diferenças nos compartimentos lombar, cisternal e ventricular. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2-B): 543-47.
22. Damiani D, Furlan MC, Damiani D. Meningite asséptica. *Rev Bras Clin Med. São Paulo*, 2012; 10(1): 46-50.
23. Informe técnico institucional. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Instituto Adolfo Lutz (Laboratório de Vírus Entéricos). Meningites virais. *Rev Saúde Pública* 2006;40(4):748-50.
24. Faria MS, Farhat CK. Bacterial meningitis-diagnosis and treatment. *J Pediatr.* 1999; 75(Supl. 1): S46-S56.
25. Sztajnbok DCN. Meningite Bacteriana Aguda. *Revista de Pediatria SOPERJ*; 2012. 13(2): 72-76.
26. Chapman RL. Candida infections in the neonate. *Current opinion in pediatrics.* 2003; 15: 97-102.
27. Consenso em criptococose-2008. Relatório técnico. *Rev Soc Bras Med Tropical.* 2008; 41(5): 524-44.
28. Lorenzoni PJ, Chang MR, Paniago AMM, Salgado PR. Meningite paracoccidioidomicótica. Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(4): 1015-18.
29. Barros AM; Cunha AP; Lisboa C; Sá MJ; Resende C. Neurosífilis Revisão Clínica e Laboratorial. *Arq Med.* 2005; 19(3): 121-29.

30. Takayanagui OM, Leite JP. Neurocisticercose. *Revi Soc Bras Med Tropical*. 2001; 34(3): 283-90.
31. Netter, FH. *Atlas de Anatomia Humana*. 6ed. Elsevier/Medicina Nacionais, 2015.