

PROVAS DE AGLUTINAÇÃO DO LÁTEX NO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO EM MENINGITES BACTERIANAS

ANÁLISE DE 333 CASOS

O. A. MORENO-CARVALHO * — J. A. LIVRAMENTO **

L. R. MACHADO ** — A. SPINA-FRANÇA ***

RESUMO — Foram estudadas 333 amostras de líquido cefalorraqueano (LCR) de pacientes com suspeita clínica e/ou diagnóstico de meningite bacteriana aguda para avaliar o comportamento das provas do látex para os agentes etiológicos *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* A e C, *S. pneumoniae*. Os resultados foram comparados aos do exame bacteriscópico direto pelo método de Gram e do exame bacteriológico feito a partir do isolamento bacteriano em culturas. Os resultados mostraram que as provas do látex, quando realizadas no LCR, são de grande auxílio diagnóstico imediato para a identificação do agente etiológico em meningite bacteriana aguda devido à sua rapidez e facilidade de execução. Das 106 amostras de LCR em que um desses três agentes etiológicos era o responsável pelo quadro de meningite bacteriana aguda, sua presença foi evidenciada pela prova do látex em: 98,2% para *H. influenzae* tipo b, 15,8% para *N. meningitidis* A ou C, 96,8% para *S. pneumoniae*. Discute-se o fato de estar iniciada a antibioticoterapia em grande número de casos de meningite bacteriana em nosso meio, antes que seja colhida a amostra de LCR que se destina a comprovar a infecção meníngea.

Latex agglutination tests in cerebrospinal fluid in bacterial meningites: analysis of 333 cases.

SUMMARY — The study is based on 333 cerebrospinal fluid (CSF) samples from patients with clinical diagnosis of acute bacterial meningites. The aim of the study is a critical evaluation on latex agglutination tests in CSF for *H. influenzae* type b, *N. meningitidis* A and C, and *S. pneumoniae*. These tests are compared with direct examination (Gram method), and culture results. It was shown that results of the latex test in the CSF are basic for rapid diagnosis of etiological agent in a bacterial meningitis. Data on 106 CSF samples confirmed the etiology through latex tests in 98.2% for *H. influenzae* type b, in 15.8% for *N. meningitidis* A or C, in 96.8% for *S. pneumoniae*. Emphasis is given for evidence of antibiotic therapy previous to CSF collection, which may be responsible for the great number of negative results registered in the present series.

O capítulo das meningites bacterianas é de grande importância entre as infecções que acometem o sistema nervoso central (SNC), não só pela incidência e gravidade mas, também, pelo fato de poder-se alcançar sucesso terapêutico com evolução para a cura sem sequelas, desde que o diagnóstico seja precoce e a terapêutica adequada prontamente instituída. As provas do látex realizadas no líquido cefalorraqueano (LCR) consistem de reações imunológicas de aglutinação rápida entre partículas de látex sensibilizadas com antíseros específicos para *Hemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* A e C e *Streptococcus pneumoniae* (83 sorotipos) para detectar os anti-

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia (CIN), do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Médico Estagiário de Complementação Especializada em Líquido Cefalorraqueano (CIN-FMUSP); ** Médico Assistente; *** Professor Titular. Pesquisa financiada em parte por FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos.

genos correspondentes liberados por essas bactérias. Estas provas, na atualidade, têm sido consideradas de grande auxílio diagnóstico na identificação do agente etiológico em casos de meningites bacterianas agudas devido à sua fácil execução, sensibilidade de resultados e, sobretudo, rapidez para o diagnóstico 2,3,4.

O objetivo desta investigação é avaliar o comportamento das provas do látex para *Hemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* A e C e *Streptococcus pneumoniae* em LCR de pacientes com e/ou suspeita clínica de meningite bacteriana aguda.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 333 amostras de LCR de pacientes com suspeita clínica e/ou diagnóstico de meningite bacteriana aguda em período de 5 anos (novembro de 1982 a outubro de 1987). Em todas foi realizado o exame básico do LCR compreendido por: descrição do aspecto e cor; exame citológico (contagem global de leucócitos por mm³ e seu respectivo perfil citomorfológico em %); dosagens de proteínas totais, cloretos e glicose (em mg/dl); reações imunológicas para cisticercose e para sífilis pela técnica de fixação do complemento; exame bacteriológico. Este abrange o exame bacteriológico direto (método de Gram) e culturas para bactérias comuns (caldo glicose-soja e agar-sangue) com observação posterior até 96 horas para verificação de crescimento bacteriano a 37°C. Identificação do agente etiológico e seu respectivo antibiograma foram efetuados nas culturas em que houve desenvolvimento de bactérias. Em todas as amostras foram realizadas as provas do látex para *Hemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* A e C e *Streptococcus pneumoniae* (83 sorotipos) pelo Slidex-Meningite-Kit (Ref 58802) de procedência Bio Mérieux, França.

Em todas as amostras o LCR era centrifugado por 10 minutos e 0,5 ml do sobrenadante foram utilizados para a realização da prova. A amostra era inativada a 80°C por 5 minutos. Em seguida colocava-se uma gota do LCR na placa correspondente para cada bactéria juntamente com uma gota das partículas de látex específicas para cada bactéria, misturando-as; após movimentos de rotação por dois minutos observava-se o resultado: presença ou não de aglutinação. Cada exame básico do LCR foi realizado em todas as amostras pela mesma técnica e no mesmo laboratório, segundo os métodos adotados no CIN e sendo interpretados segundo os respectivos critérios de normalidade (12,13).

RESULTADOS

Das 333 amostras de LCR estudadas, 106 (32%) correspondiam a agentes etiológicos responsáveis pela maior parte das meningites bacterianas (Tabela 1). Em 33 amostras (9,9%) foram identificados outros agentes etiológicos (Tabela 2). Em 9 amostras (2,7%) foram verificadas mais de uma bactéria (infecção mista) pelo bacterioscópico direto ou pelas culturas. Assim, foram observadas associações de: *S. aureus* e *Aerobacter* sp. (1); *S. aureus* e *E. coli* (1); *S. aureus* e *Klebsiella* sp. (1); *S. aureus* e *Streptococcus viridans* (1); *Streptococcus pneumoniae* e *H. influenzae* tipo b (1), neste sendo a prova do látex reagente para *H. influenzae* tipo b; *S. aureus* e bacilo Gram negativo não identificado (1); *Streptococcus viridans* e diplococos Gram negativos não identificados (1); *Pseudomonas aeruginosa*

Agente etiológico	Nº amostras	Exame direto		Látex		Culturas	
		Nº amostras	%	Nº amostras	%	Nº amostras	%
<i>H. influenzae</i> tipo b	56	44	78,1	55	98,2	4	7,1
<i>N. meningitidis</i>	19	12	63,2	3	15,8*	7	36,8
<i>S. pneumoniae</i>	31	27	87,1	30	96,8	12	38,7

Tabela 1 — Resultado de 106 amostras de LCR em que o agente etiológico foi identificado.

* Notar que para *N. meningitidis* a prova do látex se refere aos grupos A e C: dois reagentes para o grupo C e um reagente para o grupo A. Nº amostras, número de amostras em que o agente etiológico foi identificado; %, percentagem do número de amostras em relação ao tipo de exame que levou a identificação do agente etiológico.

Agente etiológico	Nº amostras	Exame direto Nº amostras	Culturas Nº amostras
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	9	17
<i>Streptococcus viridans</i>	2	1	2
<i>Escherichia coli</i>	6	6	6
<i>Klebsiella</i> sp.	3	3	3
<i>Proteus</i> sp.	2	2	2
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	2

Tabela 2 — Resultado de 33 amostras de LCR em que o agente etiológico foi identificado após crescimento em culturas. Nota: em todas as 33 amostras a prova do látex foi não-reagente para *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* A e C, *S. pneumoniae*.

e cocos Gram positivos não identificados (1); cocos Gram positivos e bacilos Gram negativos não identificados (1). Em 13 (3,9%) amostras houve identificação de bacilos Gram negativos ao exame direto, porém com provas do látex não-reagentes e sem haver crescimento em culturas. Em 15 (4,5%) amostras houve identificação de cocos Gram positivos ao exame direto, porém com provas do látex não-reagentes e sem haver crescimento em culturas. Em 157 amostras (47,1%) não foi possível caracterizar o agente etiológico ao exame direto, pelas provas do látex ou por crescimento em culturas.

COMENTÁRIOS

A epidemiologia das meningites bacterianas é bem estabelecida quanto a idade e fatores predisponentes, fato que facilita a orientação da terapêutica inicial enquanto se aguardam os resultados laboratoriais. Assim é que no período neonatal os agentes etiológicos mais comuns são *Streptococcus* do grupo B e enterobactérias, destacando-se o papel da *Escherichia coli*^{1,7,8,10,14}. A partir do segundo mês de vida, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são responsáveis por mais de 80% dos casos de meningite bacteriana, o período de maior incidência sendo aquele até o primeiro ano de vida¹¹. O *Hemophilus influenzae* incide mais nos segundos 6 meses de vida; sua incidência declina gradativamente a cada ano, sendo rara após a infância^{6,11}. A incidência da *Neisseria meningitidis* também declina, porém com menor intensidade durante a infância⁶. Após os 10 anos de vida, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Neisseria meningitidis* são as causas mais frequentes de meningite bacteriana bem como no adulto^{5,6}. Na senectude e na vigência de fatores de risco (como alcoolismo, anemia falciforme, esplenectomia, traumas, agamaglobulinemia, otites, mastoidites e sinusites) o *Streptococcus pneumoniae* ocupa o primeiro lugar como agente responsável por meningites bacterianas agudas^{5,6,19,14}. Outros agentes etiológicos são responsáveis principalmente por quadros meningíticos secundários a focos de infecção à distância, procedimentos cirúrgicos ou infecções hospitalares, salientando-se entre eles *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*⁶.

As 333 amostras de LCR estudadas mostram que em 1/3 dos pacientes (32%) a meningite era causada por um dos três agentes etiológicos mais comumente responsáveis pelas meningites bacterianas. Para estas, as causadas por *Hemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae* tiveram na prova do látex o parâmetro mais sensível para a identificação do agente: 98,2% e 96,8% de positividade respectivamente (tabela 1). Dos 19 casos em que foi identificada *Neisseria meningitidis* apenas três amostras (15,8%) apresentaram a prova do látex reagente: duas reagentes para o grupo C e uma para o grupo A. Os outros 16 casos identificados provavelmente podem ser *Neisserias* do grupo B, na atualidade o maior responsável por casos de meningites meningocócicas em nosso meio. No entanto, até a data atual não existe prova do látex específica para *Neisseria meningitidis* do grupo B. Em estudo com 718 amostras de LCR de pacientes com meningites causadas por *Neisseria meningitidis* A e C, *Hemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*, Denis et al.²⁻⁴ registraram 80,4% de positividade para o encontro do agente etiológico ao exame direto,

73,1% para o crescimento em culturas e 82% de positividade para as provas do látex. No material em estudo a prova do látex revelou-se com maior percentagem de positividade para dois dos agentes etiológicos estudados, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, seguindo-se o exame direto.

Em 70 casos houve identificação de outros agentes etiológicos. Em todas as amostras as provas do látex foram não-reagentes. Em apenas uma amostra em que houve crescimento de *Hemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* em culturas a prova do látex só foi reagente para *Hemophilus influenzae* tipo b.

O fato de ter havido percentagem tão expressiva de culturas e exames diretos negativos pode ser atribuído, pelo menos em parte, ao uso indiscriminado de anti-bióticos, tão comum no nosso meio, antes da realização do exame do LCR. Pode-se inferir com certa segurança ser também esta a principal causa naqueles 157 casos em que o agente etiológico não foi encontrado em qualquer dos exames, apesar de ser o quadro básico do LCR sugestivo de meningite bacteriana aguda. No entanto, deve ser enfatizado que: as provas do látex quando realizadas no LCR mostraram ser grande auxílio imediato para identificação do agente etiológico, devido a sua rapidez e facilidade de execução; houve maior índice de positividade das provas do látex quando o exame direto foi positivo; o fato de provas do látex não-reagentes não excluem a possibilidade de ser o agente etiológico um dos pesquisados neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Baker CJ — Group B streptococcal in neonates. *Pediatr Rev* 1:5, 1979.
2. Denis F, Saulnier M, Chiron JP — *OMS Bulletin* 59:143, 1981.
3. Denis F, Cadoz M, Dio-Pmar I, Saulnier M — Bacterial antigen concentrations in cerebrospinal fluid and prognosis of purulent meningitis. *Lancet* 1:1361, 1981.
4. Denis F, David-Prince M, M'Boup S, Terrot C, Cadoz M, Chiron JP, Dio-Pmar I — Test d'agglutination au latex et contre immunoelectrophorèse dans le diagnostic des meningites a *Hemophilus influenzae*. *Path Biol* 2:97, 1983.
5. Feigin RD, Dodge PR — Bacterial meningitis: newer concepts of pathology and neurologic sequelae. *Pediatr Clin North* 23:541, 1976.
6. Fraser DW, Darby CP, Koebler RE — Risk factors in bacterial meningitis. *J Infect Dis* 127:271, 1973.
7. Grover, RV, Sutherland JM, Lanoing BM — Purulent meningitis of newborn infants. *N Engl J Med* 264:1115, 1961.
8. Mangi RJ, Quintiliani R, Andrioli VT — Gram negative bacillary meningitis. *Am J Med* 59:829, 1975.
9. Overturf GD, Powars DP, Baraff LB — Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 131:543, 1977.
10. Robbins JB, McCracken GHJr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA — *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med* 290:1216, 1974.
11. Schlech WF, Band JB, Hightower AW — Bacterial meningitis in the United States 22nd. Interscience Conference Antimicrob Agents Chemother, 1982, Abstr 311.
12. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JPS, Bacheschi LA — Líquido cefalorraqueano em acidentes vasculares cerebrais. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:168, 1987.
13. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Bacheschi LA, Nóbrega JPS — Líquido cefalorraqueano na síndrome de imunodeficiência adquirida: análise de 50 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:412, 1987.
14. Swartz MN, Dodge PR — Bacterial meningitis: a review of selected aspects. *N Engl J Med* 272:725, 1965.