

ASPECTOS DOS LÍQUIDOS CEFALORRAQUIDIANOS NAS MENINGITES BACTERIANAS

Claudia E. O. Pires de Campos, Nilse N. Q. Santos, Mirian N. Takahashi,
Isabel E. Kawamura, Silvia V. Damião, Tuba M. Kushnaroff e
Evanil Pires de Campos

Foram colhidos 1815 líquidos cefalorraquidianos de doentes internados com meningite, no Hospital Emílio Ribas, São Paulo, durante os meses de maio a outubro de 1989. Neisseria meningitidis 56%, dos quais 44% do tipo B; Haemophilus influenzae 17%, sendo 72% isoladas de neonatos até 3 anos; Streptococcus pneumoniae 14%, dos quais 60% isolados de recém nascidos a 1 ano de idade. O estudo citoquímico líquórico mostrou: celularidade: global > 500cel/mm³ e específica > 70%; proteínas > 90mg/dl e glicose < 45mg/dl em 90% e celularidade < 500cel/mm³ entre 2 a 6% nos três tipos de meningites avaliadas. A bacterioscopia e o citoquímico líquóricos foram decisivos na orientação da cultura e preditivos no diagnóstico etiológico dessas meningites (Teste de Goodman).

Palavras-chaves: Liquor. Meningites bacterianas.

Surtos de meningite ocorrem em intervalos aproximados de 8 a 12 anos e originam-se na estação seca e terminam quando se inicia a fase de chuva¹³. Fato semelhante se observa no Brasil pelas condições climáticas, sócio-econômicas precárias e pela miséria existente. Tais fatores predisponentes facilitam a manutenção e a disseminação da meningite nas crianças que vivem nas favelas da cidade de São Paulo, Brasil¹⁴. Estas são atingidas pela *Neisseria meningitidis* do tipo B e C que coexistem nos portadores maiores de 21 anos dessa comunidade^{14 5 8 10 12 13 14 15}.

A maioria das epidemias de meningite meningocócica está ligada à *Neisseria meningitidis* do tipo A, cuja rápida disseminação atinge, principalmente, as crianças^{14 5 8 10 13 14 15}. A infância é, portanto, dizimada nas epidemias de meningite pneumocócica e, principalmente, meningocócicas e por hemófilos, ocorridas nos países designados subdesenvolvidos^{14 5 6 8}.

A par disso, resolveu-se estudar o comportamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) das meningites bacterianas mais isoladas de pacientes internados no Hospital Emílio Ribas de São Paulo, Brasil, durante o surto ocorrido em 1989.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

Foram avaliados 1815 líquidos cefalorraquidianos (LCR) de recém nascidos a maiores de 26 anos de idade, sendo 1089 do sexo masculino e 726 do feminino. Foram colhidos, quando possível, 5ml de LCR e enviados imediatamente ao laboratório clínico do hospital e submetidos aos seguintes procedimentos para o isolamento do agente etiológico: morfologia - coloração de esfregaços em lâminas e corados pelo método de Gram e pelo método da Tinta da China nos casos sugestivos de meningite não bacteriana; isolamento e identificação - utilizaram-se normas preconizadas por Cowan & Steel², Edwards & Ewing³ e Lennette¹¹ para identificação de bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas. O isolamento foi realizado em ágar chocolate (Mueller Hinton - ágar - "Difco" acrescido de 10% de sangue de carneiro desfibrinado a quente). Após a semeadura do LCR nas placas de ágar chocolate, estas eram colocadas em jarras de Gaspak com envelopes geradores de 10% de CO₂, com o objetivo de permitir o crescimento da maioria das bactérias patogênicas. A identificação sorológica das amostras de *Neisseria meningitidis* foi realizada no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, SP.

Hospital Emílio Ribas, São Paulo, SP e Instituto de Biociências e Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.

Endereço para correspondência: Dra. Cláudia E. O. P. Campos. R. João Rafael 350, 18602-220 Botucatu, SP, Brasil.

Recebido para publicação em 18/01/94.

Interpretação etiológica das meningites

1. Meningococos: *Neisseria meningitidis* (NM), identificada do LCR ou positivo ao antígeno específico aplicado no LCR ou soro e/ou pela visualização de diplococos gram negativos, em lâminas e/ou pelo isolamento da bactéria.
2. Pneumococos: *Streptococcus pneumoniae* (SP), isolado do LCR ou soro e/ou diplococos gram positivos em forma de "chama de vela" visualizados em lâminas.
3. Hemófilos: *Haemophilus influenzae* (HI), isolado do LCR ou através da contra-imune eletroforese realizada com anti-soro específico e a presença de bastonetes gram negativos visualizados em lâminas.

Estudo citoquímico

No estudo citoquímico do fluido cefalorraquidiano, foi utilizada a Câmara de Fucks Rosenthal para contagem e avaliação da celularidade global e centrifugação, sendo as lâminas coradas pelo método de Leishman para contagem específica e observação das células à microscopia.

Os seguintes métodos: Turbidimetria (ácido tricloroacético) para as proteínas e o método enzimático para a glicose foram aplicados no estudo bioquímico do LCR. Aspecto turvo/purulento com leucocitose > 500 células/mm³; neutrófilos > 70%; glicose < 45mg/dl e diagnóstico pela

bacterioscopia e/ou cultura ou métodos imunológicos, definiu meningite bacteriana aguda.

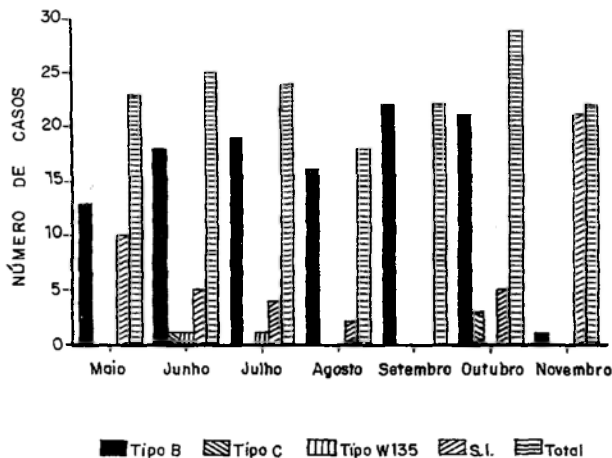
Análise estatística

Empregou-se o teste de Goodman⁷ nos achados bacteriológicos e citoquímicos dos LCR, colhidos no momento da internação dos doentes com meningite bacteriana.

RESULTADOS

As bactérias NM, SP e HI, isoladas em 24% dos LCR, atingiram ambos os sexos, desde recém nascidos até maiores de 26 anos, na relação de 60% e 40%, respectivamente, para o sexo masculino/feminino. No entanto, 18% das amostras de NM e 35% das SP foram isoladas de pacientes com idade igual ou superior a 19 anos. Houve predomínio do sexo masculino (52 casos) em relação ao feminino (29 casos) na meningite por HI.

Os 249 (56%) casos de meningites por NM, 78 (17%) casos de HI e os 61 (14%) casos de SP foram os mais isolados em 76% das crianças recém nascidas até 12 anos, nas quais a NM tipo B surgiu em 56% de neo-natos até 6 anos e em 22% da idade superior a 18 anos. A distribuição mensal dos sorotipos revelou predomínio de isolamento da NM tipo B em relação a tipo C e tipo W135 (Figura 1). A SP foi isolada em 60% das crianças com até 1 ano; a HI em 72% na idade de dias a 3 anos.



S.I. - Sem informação

Figura 1 - Distribuição mensal dos sorotipos de *Neisseria meningitidis*.

Das 1815 amostras de LCR colhidas, outras bactérias (bastonetes gram negativos - 4,9%, outros cocos gram positivos - 5,1%) e os fungos isolados (3%), principalmente *Cryptococcus* sp, não foram incluídos no presente trabalho (Tabela 1).

Os três agentes bacterianos apresentaram distribuição semelhante nas faixas etárias de 2 a 3 e de 3 a 18 anos, sendo, porém, as HI e SP mais freqüentes na idade de dias até o primeiro ano de vida.

O aspecto turvo e/ou purulento do LCR foi observado, respectivamente, em 79%, 73% e 70% das amostras de NM, SP e HI isoladas das meningites.

A análise estatística pelo método de Goodman⁷, aplicada no estudo citoquímico do LCR revelou: celularidade global > 500 células/mm³ e específica > 70%; proteínas > 90mg/dl e glicose < 45mg/dl

relacionados em 90% aos três agentes bacterianos (Tabela 2).

No entanto, a celularidade global e específica inferior a 500 células/mm³ foi eventual (2 a 6%), enquanto a proteína do LCR superior a 90mg/dl foi mais significativa na meningite pneumocócica nas primeiras horas da internação (Tabela 3).

A bacterioscopia e a cultura positivas foram relacionadas nas diversas faixas etárias, todavia a cultura foi mais positiva na idade de 0-1 ano para as três bactérias; de 4 a 12 anos, NM foi semelhante à HI e de 2 a 3 anos houve maior freqüência de HI identificados (Tabela 4).

A bacterioscopia e a cultura positivas (NM=54%; SP=86% e HI=84%) foram coincidentes, porém, a bacterioscopia foi fundamental e decisiva na determinação da etiologia (principalmente para NM) nas meningites avaliadas.

Tabela 1 - Número e porcentagens de bactérias mais isoladas nas meningites frente à bacterioscopia e à cultura.

1. *N. meningitidis* - 249 (56%) casos dos 443 dos 1.815 correspondem a 13% desses 249 casos tivemos:
cultura + e bacterioscopia + = 135 (54%)
cultura - e bacterioscopia + = 98 (39%)
cultura + e bacterioscopia - = 15 (7%)
2. *H. influenzae* - 78 (17%) casos dos 443 dos 1.815 correspondem a 4,2% desses 78 casos tivemos:
cultura + e bacterioscopia + = 65 (84%)
cultura + e bacterioscopia - = 12 (15%)
cultura - e bacterioscopia + = 1 (1%)
3. *S. pneumoniae* - 61 (14%) casos dos 443 dos 1.815 correspondem a 3,3% desses 61 casos tivemos:
cultura + e bacterioscopia + = 53 (86%)
cultura - e bacterioscopia + = 6 (10%)
cultura + e bacterioscopia - = 2 (4%)

Total de liquor estudado = 1.815; total de liquor positivo = 443 (24%)

Tabela 2 - Provas citoquímicas versus *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

Agente	Celularidade >1.000	Glicose <45	Proteína >90	Neutrófilo >70	Total
<i>N. meningitidis</i>	230	229	230	230	243
<i>H. influenzae</i>	49	50	49	49	65
<i>S. pneumoniae</i>	34	36	34	34	61
Total meningites bacterianas*	315	310	315	315	443

* Testes de Goodman

Tabela 3 - LCR: provas citoquímicas das *Neisseria meningitidis* tipo B.

Amostra	Celularidade >500	Glicose <45	Proteína >90	Neutrófilo >70	Total
NM tipo B 110*	108	105	114	116	128

* *N. meningitidis* total de isolamento = 128

Tabela 4 - Distribuição etária versus exames bacterioscópicos e culturas nos LCR de 1815 pacientes.

Idade (anos)	<i>N. meningitidis</i> (249)			<i>H. influenzae</i> (78)			<i>S. pneumoniae</i> (61)		
	bact + cult +	bact - cult +	bact + cult -	bact + cult +	bact - cult +	bact + cult -	bact + cult +	bact - cult +	bact + cult -
0-3	47	6	27	49	5	1	15	-	2
4-12	27	2	25	3	2	-	6	1	1
13-18	7	1	13	1	1	-	2	-	-
19-25	12	1	6	-	1	-	5	-	1
>26	13	1	11	2	1	-	13	1	1
SI	29	4	17	10	2	-	12	-	1
Total*	135	15	99	65	12	1	53	2	6

bact = bacterioscópico; cult = cultura; SI = sem informação de idade.

* Teste de Goodman

DISCUSSÃO

A incidência das meningites em países subdesenvolvidos parece ser semelhante às mais freqüentes descritas em nosso resultado^{1 4 5 10 12 13 14}. A maioria dos agentes etiológicos: NM, SP, e HI identificados, em nosso hospital, coincidiu com dados da literatura^{1 4 5 6 8 9 10 12 13 14 15 16}.

A distribuição etária e a relação masculino/feminino parecem seguir os preceitos da literatura, a saber, uma maior incidência na infância como ocorre, habitualmente, nos surtos epidêmicos^{1 4 5 6 8 10 12 13 14 15 16}.

O maior número de casos (SP e HI), na idade superior a 19 anos, e o predomínio do sexo masculino na HI sugeriram maior exposição extradomiciliar dos portadores, além da possível contribuição do fator hormonal masculino no aparecimento dessas meningites^{4 5 8 10 13}. As meningites por SP e HI parecem seguir as mesmas características epidemiológicas da doença NM^{1 5 8 10 13 14 16}.

Apesar do predomínio, em nossa casuística, de NM tipo B no surto de meningite de 1989, sabe-se que em cada 5 a 10 anos surge, em maior proporção, as NM tipo A e NM tipo C nas populações estudadas^{4 5 8 10 13}. A exemplo de nosso trabalho (isolamento da NM em diversos meses) a estação do ano, ora quente, ora fria, foi acompanhada de modificações da umidade e do mau tempo que obrigou a aglutinação domiciliar nas favelas^{1 5 10 13 14}. A NM tipo B e o HI atingiram, respectivamente, 56% e 70% das crianças (0 a 7 anos) e, respectivamente, 22% e 7% dos adultos maiores de 18 anos. Estes

dados, aliados às condições sócio-econômicas expostas, demonstraram a facilidade da aquisição da doença meningítica^{1 4 5 8 10 14}. A NM tipo B foi observada em 61% da população do Reino Unido (surto de 1987) onde melhores condições habitacionais estão presentes. Além disso, os sorotipos A e C predominam após o surto inicial da NM tipo B nas meningites bacterianas^{1 4 8 10 12 13 14 15}.

Os fatores prognósticos dos LCR foram importantes e decisivos na avaliação da gravidade das meningites estudadas^{4 5 6 9 10 12 13 14 16}.

O aspecto turvo/purulento, presente em 70 a 79%, e os fatores prognósticos positivos, em 75% dos doentes internados, auxiliaram no diagnóstico das meningites bacterianas consideradas^{4 5 6 12 13 14 16}.

Sabe-se que a glicose, o lactato e atualmente TNF α do LCR permitem afirmar a etiologia bacteriana da meningite^{4 5 6 10 12 16}. No entanto, o aspecto turvo e/ou purulento; a celularidade > 500 células/mm³ e a bacteriologia do líquido definem, em nosso meio, a presença da meningite bacteriana, achados estes, condizentes com os da literatura^{1 4 5 6 9 10 12 13 14 16}. A bacteroscopia e a cultura positivas foram importantes e significativas no diagnóstico etiológico das meningites^{4 5 10 12 13 14 16}. Além disso, a bacterioscopia do líquido foi fundamental e indicativa para a cultura do agente bacteriano na doença meningítica^{5 9 10 12 13 14 16}.

A elevada negatividade da cultura (76%) nas meningites foi devido, em parte, ao uso prévio de antimicrobiano e nessa condição, a evolução silente

da doença meningítica^{5 9 10 13 16}.

As demais bactérias gram negativas foram isoladas, principalmente, no primeiro trimestre de vida das crianças internadas com meningite a exemplo, dos resultados obtidos em outras investigações^{1 6 8 12 13 14}.

O nosso estudo permitiu concluir que: as três bactérias: NM (76%), HI (72%) e SP (60%) foram predominantes nas meningites bacterianas da infância^{1 4 12 13}. A NM tipo B foi predominante (67%), enquanto as do NM tipo C e W135 foram, eventualmente, isoladas nos doentes internados^{1 4 8 13}. O estudo citoquímico líquido e a bacterioscopia foram fundamentais no diagnóstico etiológico das meningites bacterianas^{4 10 12 13 14 15 16}.

SUMMARY

Samples of 1815 cerebrospinal fluid (CSF) were studied in a meningitis outbreak during 1989 in São Paulo, Brazil. Neisseria meningitidis 56% with 44% type B, Haemophilus influenzae 17%, from which 72% in children (days to 3-year old) and Streptococcus pneumoniae 14% from which 60% in children (day to 1-year old) of 443 (24%) of all strains. Cytochemistry study showed: purulent or turbidity aspects in 70 to 79% positive bacterioscopy or culture of CSF; white cells count > 500/mm³; glucose < 45mg/dl; protein > 90mg/dl in 90% of all patients. We concluded that: CSF prognostic factors: (aspect and cytochemistry) were correlated with bacterial meningitis. Bacterioscopy and positive cultures were correlated to NM, SP and HI isolation from these patients (Goodman Test.)

Key-words: Cerebrospinal fluid. Bacterial meningitis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bryan J, Silva H, Tavares A, Rocha H, Sheld W. Etiology and mortality of bacterial meningitis in northeastern Brazil. Review of Infectious Diseases 12:128-135, 1990.
2. Cowan ST, Steel KJ. Manual of the identification of medical bacteria. 2nd edition, Cambridge University p. 238, 1974.
3. Edward DL, Ewing NH. Identification of Enterobacteriaceae. 3th edition, Burgess, Minneapolis p. 362, 1972.
4. Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD (eds) Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Saunders, Philadelphia p. 916, 1992.
5. Girgis NI, Sspel JE, Kilpatrick ME, Sanborn WR,

- Mikai IA, Cross E, Erian MW, Sultan Y, Farid Z. Meningitis and encephalitis at the Abbassia Fever Hospital, Cairo, Egypt, From 1966 to 1989. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 48:97-107, 1993.
6. Glimaker M, Kragberg P, Forsgren M, Olcen P. Tumor necrosis factor (T.N.F.α) in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: high levels of TNFα indicate bacterial meningitis. The Journal of Infectious Diseases 167:882-889, 1993.
7. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrast among multinomial populations. Annals of Mathematical-Statistic 35:716-775, 1964.
8. Greenwood BM, Greenwood AM, Bradley AK. Factors influencing susceptibility in meningococcal disease during an epidemic in the Gambia - West Africa. Journal of Infectious 14:167-184, 1987.
9. Kilpatrick M, Mikail I, Girgis N. Negative culture of cerebrospinal fluid in partially treated bacterial meningitis. Tropical Geographic Medicine 39:345-349, 1987.
10. Kumar P, Verma IC. Antibiotic therapy for bacterial meningitis in children in developing countries. Bulletin of the World Health Organization 71:183-188, 1993.
11. Lennette EH, Ballows A, Hausler WJ, Shadomy HJ. Manual of clinical Microbiology. American Microbiology Society, 4th edition, Washington DC, 1985.
12. Lindquist L, Linne T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases 7:374-380, 1988.
13. Pinner RW, Onyango F, Perkins BA, Mirza NB, Ngacha DM, Reeve M, DeWitt W, Njeru E, Agata NN, Broome CV and Kenya Centers for Disease Control (C.D.C.). Meningitis Study Group. Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. The Journal of Infectious Diseases 166:359-364, 1992.
14. Stocco JM, Porfirio FMV, Carvalho VO, Nunes FF, Santos NNQ, Campos CEOP, Schmal MR, Kushnaroff TM. Septicemia com púrpura por *Haemophilus influenzae* e sua semelhança com meningococcemia. In: XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Natal p.196, 1990.
15. Tzanakaki G, Blackwell CC, Kremastion J, Weir DM, Montes A, Fallon BJ. Serogroups, serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis* isolated from patients and carrier in Greece. Journal of Medical Microbiology 38:19-22, 1993.
16. Wright PW, Avery WG, Ardill WD, McCarty JW. Initial clinical assessment of the comatose patient: cerebral malaria vs meningitis. Pediatric Infectious Diseases Journal 12:37-41, 1993.