



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**Estudo do perfil dos exames de líquido,
com diagnóstico de meningite, em um
Hospital de referência de Salvador.**

Marcos Oliveira de Souza

Salvador (Bahia), 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE, SIBI - UFBA.**

S725 Souza, Marcos Oliveira de

Estudo do perfil dos exames de líquido, com diagnóstico de meningite, em um Hospital de referência de Salvador. / Marcos Oliveira de Souza. – Salvador, 2012.

36 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Nilse Nelia Querino Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Meningite. 2. Bactérias. 3. Fungos. 4. Saúde. I. Santos, Nilse Nelia Querino. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.831.9-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Estudo do perfil dos exames de líquido, com diagnóstico de meningite, em um Hospital de referência de Salvador.

Marcos Oliveira de Souza

Professora-Orientadora: Nilse Nelia Querino Santos

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

Monografia: Estudo do perfil dos exames de líquido, com diagnóstico de meningite, em um Hospital de referência de Salvador. **Marcos Oliveira de Souza.**

Professora-Orientadora: **Nilse Nelia Querino Santos**

COMISSÃO REVISORA

MEMBROS TITULARES

- Nilse Querino Santos (Presidente), Professora do ICS-UFBA.
- Milton Ricardo Abreu Roque, Professor do ICS-UFBA
- Andrea Mendonça Gusmão Cunha, Professora do ICS-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Bio-Interação do ICS-UFBA

Salvador (Bahia), 2012

AGRADECIMENTOS

1. A Deus por minha vida, família e amigos.
2. Aos meus pais, esposa e filha pelo amor, incentivo e apoio incondicional.
3. A Universidade Federal da Bahia, pela oportunidade de fazer o curso.
4. A professora Dra. Nilse Nelia Querino Santos, pela orientação, apoio e confiança.
5. A Dra. Conceição Ferraz e a técnica Cristiane Mercês, do Laboratório de Exames de Líquor do HSR, pelo apoio e confiança.

RESUMO

Objetivos: Estudo do perfil do exames de líquores em um Hospital Privado em Salvador com resultado positivo para meningites, e analisar de forma descritiva as meningites encontradas considerando suas freqüências, distribuição por gênero, faixa etária e distribuição geográfica. Além das características citomorfológicas e citológicas (leucócitos, PMN) , e bioquímica (proteína, glicose) dos respectivos líquores.

Metodologia: Este é um estudo transversal de pacientes submetidos a exames de líquido no Hospital São Rafael (HSR), em Salvador, no período de 01/11 a 12/11, que tiveram diagnóstico definitivo de meningite. Após aprovação do Comitê de Ética, os dados foram obtidos de fichários dos exames de LCR , no laboratório do HSR.

Resultados:Do total de 813 exames de líquores de pacientes, apenas 45(5,5%) tinham diagnósticos de meningites. E do total de resultados positivos, 29(64,4%) foram sugestivos de meningites virais, 10(22,2%), confirmados de bacterianas, 3(6,7%) confirmadas de fúngicas, 2(4,4%) confirmadas de tuberculosas e 1(2,2%) indeterminada. Houve resultados positivos de meningites mais para os pacientes do sexo masculino do que os femininos. Na meningite bacteriana, 50% possuem mais de 35 anos e na viral, 50% possuem mais de 25 anos. Valores de leucócitos e PMN foram compatíveis aos tipos de meningite apresentados.

Conclusões: Este estudo foi importante, por além de serem casos de notificação compulsória, comparar dados evidenciados na literatura científica com os casos de meningites no Hospital de Referência da Cidade de Salvador. Porém, para o melhor estudo do perfil das meningites, são necessários novos estudos de maior abrangência, em maiores períodos de tempo.

Palavras-chave: líquido, meningites, leucócitos, PMN

ABSTRACT

Objectives: To study the profile of the tests of cerebrospinal fluid in Private Hospital in Salvador who had tested positive for meningitis, and analyze descriptively meningitis found considering their frequency, gender distribution, age and geographical distribution. In addition to the cytological and cytomorphological (leukocytes, PMN) and biochemical (protein, glucose) of the respective liquors.

Methodology: This is a cross-sectional study of patients undergoing CSF examination at the Hospital Saint Raphael (HSR), in Salvador, from 01/11 to 12/11, which had a definitive diagnosis of meningitis. After approval of the Ethics Committee, data were obtained from binders CSF examinations in the laboratory of HSR

Results: Of the total of 813 tests of cerebrospinal fluid of patients, only 45 (5.5%) had a diagnosis of meningitis. And the total number of positive results, 29 (64.4%) were suggestive of viral meningitis, 10 (22.2%) confirmed bacterial, 3 (6.7%) of confirmed fungal infections, 2 (4.4%) of confirmed tuberculous and 1 (2.2%) indeterminate. There were positive results of meningitis more for males than females. In bacterial meningitis, 50% have more than 35 years and in viral, 50% have more than 25 anos. Valores and PMN leukocytes were compatible with those types of meningitis presented.

Conclusions: This study was important to match the data shown in the scientific literature about cases of meningitis in the reference hospital of the city of Salvador. However, to better study the profile of meningitis, further studies with wider coverage in longer periods of time.

Keywords: CSF, meningitis, leukocyte, PMN

SUMÁRIO

| | |
|--|--------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | - 2 - |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | - 3 - |
| 2.1 Breve História | - 3 - |
| 2.2 Líquor..... | - 4 - |
| 2.2.1 Anatomia e Fisiologia..... | - 4 - |
| 2.2.2 Características..... | - 6 - |
| 2.2.3 Coleta..... | - 8 - |
| 2.3 Meningites..... | - 10 - |
| 2.3.1 Etiologia | - 10 - |
| 2.3.2 Diagnóstico Clínico..... | - 11 - |
| 2.3.3 Diagnóstico Laboratorial..... | - 12 - |
| 2.3.4 Dificuldades Diagnósticas..... | - 13 - |
| 3 METODOLOGIA..... | - 14 - |
| 4 RESULTADOS..... | - 15 - |
| 4.1 Frequência das Meningites..... | - 15 - |
| 4.2 Distribuição Segundo Gênero | - 16 - |
| 4.3 Distribuição Geográfica | - 16 - |
| 4.4 Distribuição Segundo Faixa Etária..... | - 18 - |
| 4.5 Distribuição Segundo Características Citológicas do Líquor | - 19 - |
| 4.5.1 Leucócitos | - 19 - |
| 4.5.2 PMN | - 19 - |
| 4.6 Distribuição Segundo Características Bioquímicas do Líquor | - 20 - |
| 4.6.1 Proteínas..... | - 20 - |
| 4.6.2 Glicose..... | - 20 - |
| 5 DISCUSSÃO | - 22 - |
| 6 CONCLUSÕES..... | - 23 - |
| 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | - 24 - |
| 8 ANEXO..... | - 29 - |

1 INTRODUÇÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) ou líquor é um fluido biológico, conhecido desde a antiguidade, que permeia intimamente o Sistema Nervoso Central (SNC) como agente protetor e regulador da fisiologia neurológica.

As afecções neurológicas se refletem em alterações na citomorfologia e bioquímica do LCR. Comprovado na história, por punção lombar por Quinke (1893) que realizou primeira coleta in vitro, o estudo do LCR representa uma importante ferramenta diagnóstica e epidemiológica das patologias neuroraquidianas. (REIS ET AL., 1980, p.10)

Dentre as patologias neurológicas, as meningites que são processos inflamatórios nas meninges, membranas que revestem o SNC, são as mais comuns. As meningites com maior prevalência e impacto na saúde pública, são as meningites virais e as bacterianas.

Através de alterações comuns no líquor, pode-se classificar as meningites quanto etiologias infecciosas, a exemplo das virais e bacterianas, e não infecciosas, a exemplo de traumas.

Para o diagnóstico das meningites são basicamente utilizados critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Apesar da abordagem multifatorial, para o diagnóstico etiológico, ainda se encontram muitas dificuldades, devido, por exemplo, a diversidade de agentes etiológicos e apresentações sintomatológicas e laboratoriais de um mesmo agente durante as etapas da instalação e evolução da síndrome meningea.

Este trabalho é iniciado com uma revisão bibliográfica do líquor e das meningites. Com o objetivo primário de estudar o perfil dos exames de líquor de pacientes de um Hospital de Referência: o Hospital São Rafael de Salvador, realizados em 2011. Além de objetivos secundários de traçar as frequências das meningites no HSR, levando em consideração a distribuição etária, por sexo e geográfica e analisar dados bioquímicos e citomorfológicos do LCR nos casos positivos de meningites. Para os quais, fora definida e aplicada metodologia segundo fundamentos de análise descritiva.

A necessidade deste estudo é de importância científica, devido tanto a repercussão na saúde pública (devido a necessidade de notificação compulsória) quanto a pouca quantidade de trabalhos sobre avaliação do perfil de líquor nas meningites na conjuntura baiana. Considerou neste estudo, as características citológicas (leucócitos, PMN) e bioquímicas (proteínas, glicose) do líquor. Além disso, há importância

epidemiológica, ao traçar as frequências das meningites em nosso meio, levando em consideração a distribuição etária, por sexo e geográfica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Breve História

Desde a antiguidade já se conhecia o fluido dentro da cavidade do cérebro. No século XVII a.C., foi descrito no papiro de Edwin, a presença de um fluido dentro das cavidades cerebrais. No século IV a.C, atribui-se a Hipócrates a punção ventricular em pacientes com hidrocefalia, além de relatos de doença similar a meningite. Posteriormente, no século II d.C, Galeno descreveu os ventrículos, e sua teoria da presença nos ventrículos de um fluido gasoso vital, durou mais de 1000 anos.

O retorno para a hipótese de líquido ocorreu em 1543 com Vesalius que fez observações detalhadas da anatomia e notou a presença de um humor aquoso. Outros estudos nos séculos 17 e 18 de Valsalva, Haller, e Contugno elaboraram e estenderam esse conhecimento. Sendo que este último, em estudos de peixes e reptéis, foi o primeiro a destacar a presença do LCR em crânios normais.

O nome líquido cefalorraquidiano surgiu em 1825, com Magendie que realizou estudos químicos e fisiológicos sobre o fluido. Ele viu o movimento pulsátil e concluiu que o fluido estava sob pressão positiva. Mais tarde no século XIX os anatomistas Key e Retzius fez estudos extremamente detalhados das cavidades e as membranas do cérebro, e forneceu uma base para muitas investigações a partir do século XX.

Para função diagnóstica, o estudo do líquido foi iniciado com Quincke, em 1891. Ele, com a utilização da punção lombar, submeteu o paciente ao método simples e não invasivo, que é empregado até os dias de hoje. Método este utilizado seis anos depois no Brasil, por Miguel Couto.

A partir do advento da punção lombar, passaram-se três anos e Lichtheim percebeu que os níveis de glicose do líquido eram muito baixos nas meningites bacteriana aguda e tuberculosa.

Em um estudo realizado por Adair et al. (1953) com 854 líquores de pacientes com meningite asséptica aguda, identificou níveis normais de glicose, níveis normais ou levemente aumentados de proteínas, e alteração do perfil de polimorfonucleares para linfocitário em dois dias.

A análise do LCR era baseada no exame microscópico de células e medidas semi-quantitativas das proteínas totais. Deste modo, tornou-se possível a distinção entre meningite ou meningoencefalite bacteriana e não bacteriana. (REIS ET AL.,1980, p.11).

No século XX, o advento do modelo de estrutura helicoidal dupla do DNA, por J. D. Watson e Francis Crick, proporcionou após algumas décadas, uma técnica que seria revolucionária para o exame complementar do liquor: a reação em cadeia da polimerase (PCR).

Com sua grande sensibilidade, sua inerente especificidade e vasta versatilidade, a PCR foi considerada uma técnica com potencial para preencher lacunas no diagnóstico das doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias de crescimento lento, fastidiosas ou não cultiváveis, além de fungos e protozoários. (VANEECHOUTTE; VAN, 1997, p.46).

2.2 Líquor

2.2.1 Anatomia e Fisiologia

O sistema nervoso central é envolvido por membranas conjuntivas denominadas meninges e que são classicamente identificadas como dura-máter, aracnóide e pia-máter.

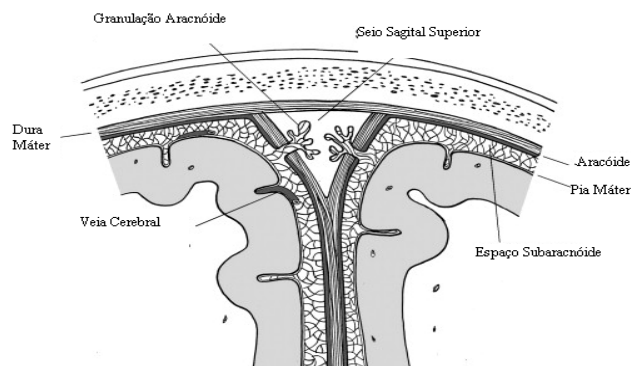


Figura 1 : Camadas meningeas

Fonte: Brain Research Reviews:Vol. 64, 2010

A dura-máter, a mais superficial, é espessa e resistente, o que proporciona uma proteção mecânica ao SNC. Apesar de na maior parte, se apresentar com uma única camada, é formada por dois folhetos: um externo e um interno, que separam-se envolvendo os seios nervosos cerebrais e órbitas em sua parte craniana, e revestindo externamente o periósteo espinhal e internamente a medula espinhal, em sua parte espinhal.

A pia-máter é a camada mais fina e mais interna, sendo estreitamente aderida ao cérebro e a seus vasos sanguíneos, estendendo-se nos sulcos e espaços perivasculares. A aracnóide é a camada intermediária. Fazendo contato com o folheto interno da dura-máter no espaço subdural, e separada da pia-máter por uma rede de trabéculas finas no espaço subaracnoide onde flui o LCR.

O LCR é um fluido biológico que é produzido principalmente pelos plexos coróides nos ventrículos cerebrais e sua distribuição ocorre através do sistema ventricular, cisternas basais, e espaços subaracnóides. Sua formação ocorre por uma combinação de secreção ativa e filtração do sangue advindo pelas barreiras hematoencefálica, numa taxa de 0,35 a 0,37ml por minuto chegando a um total de cerca de 90 a 150ml em adultos normais e de 10-60ml em neonatos.

A circulação do líquido parte de cada ventrículo lateral pelo forame de Monro para o III ventrículo que se comunica com o IV ventrículo através do aqueduto cerebral de Sylvius. O IV ventrículo se comunica com o espaço subaracnóide por intermédio dos forames de Magendie e Luschka.

O líquido é reabsorvido nas granulações de Pacchioni (vilosidades aracnóides) que são pequenas projeções do espaço subaracnóideo e que funcionam como válvulas unidirecionais, direcionando o fluxo único para o seio venoso. Estas vilosidades são mais numerosas no seio sagital superior, mas também são encontradas em outros seios e ao longo da medula espinhal. Parte do líquido é reabsorvido para o sistema venoso a partir dos espaços periradiculares e perineurais ao longo das raízes espinhais e dos nervos cranianos e dos espaços perivenosos, mas também é reabsorvido pelo epêndima ventricular.

O LCR possui funções essenciais a fisiologia neurológica:

- a) Como proteção mecânica, atuando como lubrificante para o sistema cérebro-medular separando a parte óssea do encéfalo e da medula; diminuindo o peso do cérebro por imersão e amortecimento de traumas.

- b) Atuante em um mecanismo de regulação do conteúdo craniano auxiliando manter relativamente constante a pressão intracraniana: se ocorrer aumento da pressão arterial, do volume sanguíneo ou do volume cerebral, há diminuição na produção do LCR, se houver diminuição no volume de tecido cerebral devido atrofia, degeneração ou trauma, ocorrerá um aumento na quantidade de LCR.
- c) Na homeostase, servindo como meio de transferência de substâncias do interior do cérebro e da medula espinhal para a corrente sanguínea com a manutenção de meio externo adequado para o tecido cerebral.

No Sistema Nervoso Central, existem três barreiras de proteção que impedem ou dificultam a passagem de substâncias do sangue para o tecido nervoso (barreira hemato-encefálica), do sangue para o líquor (barreira hemato-líquorica) e do líquor para o encefalo (barreira líquor-encefálica).

As barreiras encefálicas possuem propriedades gerais:

- a) Nem sempre há um impedimento completo à passagem de uma substância, mas uma dificuldade maior.
- b) O impedimento ou dificuldade não é geral para todas as substâncias e varia de barreira. Uma substância pode ter dificuldade em uma barreira e ser permissível em outra.
- c) As barreiras hemato-encefálica e hemato-líquoricas são mais fortes, e normalmente responsáveis por impedir ou dificultar a passagem de agentes tóxicos para o cérebro.
- d) A barreira líquor-encefálica é mais fraca, dando passagem a um número maior de substâncias que as outras.

2.2.2 Características

Em condições normais, as características do LCR variam entre dois grupos: um com recém-nascidos e outro com crianças maiores que três meses e adultos. As características do LCR de aspecto, cor, número de células, proteínas totais, cloretos, glicose, uréia e globulinas consideradas normais e retiradas por punção lombar, estão de acordo com a tabela 1.

Tabela 1- Características Normais de LCR

| CARACTERÍSTICAS/ELEMENTOS | RECÉM NASCIDOS | CRIANÇA > 3 MESES / ADULTOS |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Aspecto | Límpido ou ligeiramente turvo | Límpido |
| Cor | Incolor ou xantocrômico | incolor |
| Nº Cel/mm³ | 0-15 | 0-4 |
| Cloretos(mg%) | 702-749 | 680-750 |
| Glicose(mg%) | 42-78 | 50-80 |
| Uréia(mg%) | 15-42 | 15-42 |
| Proteínas Totais | 33-119 | 13-25 |
| Globulinas | Positivo/negativo | negativo |

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica 2010

Devido a íntima ligação do líquido com o SNC e seus envoltórios (meninges), sua análise laboratorial representa uma ferramenta de grande importância para o diagnóstico e acompanhamento das doenças neurológicas.

Através de sua análise laboratorial é possível identificar afecções como hemorragia subaracnóide, malignidade do SNC e desordens desmielinizantes (como a esclerose múltipla). Porém seu uso habitual é para as patologias neurológicas mais comuns: meningites.

Enquanto as meningites correspondem a processos inflamatórios no espaço subaracnóideo e das aracnóide e pia-mater. As encefalites correspondem a processos inflamatórios no encéfalo. E as meningo-encefalites correspondem a comprometimento tanto das meninges quanto do encéfalo.

Em condições neuro-patológicas, ocorrem alterações nas características do LCR que podem servir como parâmetros a fim de diferenciar meningites, encefalites ou meningo-encefalites, apesar de nem sempre ser possível. Na TABELA 2, são apresentadas as alterações nas características do LCR sugestivas de algumas patologias, para crianças maiores que três meses e adultos.

Tabela 2- Alterações de LCR para diversas patologias neurológicas

| EXAMES LABORATORIAIS | MENINGITE BACTERIANA | MENINGITE TUBERCULOSA | MENINGITE ASSÉPTICA | NEUROSIFILIS | ENCEFALITES | MENINGOENCEFALIA POR FUNGOS | Neurocisticercose |
|-------------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Aspecto | Turvo | Límpido ou ligeiramente turvo | Límpido | Límpido | Límpido | Límpido | Límpido ou ligeiramente turvo |
| Cor | Branca-leitosa ou ligeiramente xantocrômica | Incolor ou xantocrômica | Incolor ou opalescente | Incolor | Incolor | Incolor | Incolor |
| Coágulo | Presença ou Ausência | Presença (Fibrina delicada) ou Ausência | Presença (Fibrina delicada) | Presença (Fibrina delicada) | Ausente ou presença de Fibrina | Ausente | Ausente |
| Cloretos | Diminuição | Diminuição | Normal | Normal ou diminuído | Normal | Normal | Normal |
| Glicose | Diminuição | Diminuição | Normal | Normal ou diminuído | Normal | Normal | Normal |
| Proteínas Totais | Aumentadas | Levemente aumentadas | Levemente aumentadas | Aumento | Aumento discreto | Aumento discreto | Aumento discreto |
| Globulinas | Positiva (Gamaglobulina) | Positiva (alta e gamaglobulinas) | Negativa ou positiva | Aumento (Gamaglobulina) | Aumento discreto (Gamaglobulina) | Aumento (Gamaglobulina) | Normal |
| VDRL | - | - | - | Reagente | - | - | - |
| Contraimunoeletróforese (CIE) | Reagente | - | - | - | - | - | - |
| Elisa e Imunofluorescência | - | - | - | - | - | - | - |
| Látex | Reagente | | | | | | |
| Microscopia | Positiva de DGN, BGN, CGP, BGP | Negativa Gram e Baar | Negativa (Gram) | Negativa (Gram) | Negativa (Gram) | Negativa (Gram) | Positiva (tinta nanquirim p/c neoformans ou Gram p/ cândidas) |
| Cultura | Crescimento em Agar chocolate | Crescimento meio de Lowestein-Jansen | | | | | Crescimento em meio Sabourand e Agarsangue |

DGN = Diplococo gram-negativo; BGN = Bacilo Gram-negativo; CGP = Cocos gram-positivo; BGP = Bacilo gram-positivo

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiologica 2010

2.2.3 Coleta

O LCR pode ser coletado por três locais: ventricular e suboccipital na parte cranial e lombar na parte caudal. Na ventricular, é realizada punção nos ventrículos laterais; na suboccipital, com punção na cisterna magna; e a lombar, com punção na região medular entre L2 a S2.

Antes da extração do LCR, é necessário verificar se há contraindicações na condição do paciente. Pois, são contraindicados:

- a) Hipertensão intracraniana;
- b) Terapia com anticoagulantes;
- c) Doenças sistêmicas que interferem com a coagulação;
- d) Processos inflamatórios infiltrativos (infecções, neoplasias) da pele ou do trajeto da área de punção;
- e) Patologias degenerativas ou malformações da coluna lombar;

f) Condições estruturais devido à manipulação cirúrgica;

g) Sinais de lesões compressivas medulares, com risco de agravar o déficit neurológico.

Devido a grandes diferenças em protocolos de coleta, foi sugerido em encontros da rede européia de biomarcadores em Londres no ano de 2007, um consenso para padronização de protocolos para coletas de LCR. Houve foco nos procedimentos pré-analíticos, porque erros na coleta, armazenamento e transporte de biofluidos são responsáveis por um total de 60% de erros de laboratório. É importante ressaltar que os procedimentos de retirada e armazenagem de LCR são amplamente aplicáveis para qualquer doença neurológica.

Quanto as recomendações baseadas em processo de retirada de LCR:

- 1) Volume de retirada de no mínimo de 12ml;
- 2) Localização da punção em corpo vertebral L3-L5;
- 3) Descarte das amostras de LCR com sangue: Se houver sangramento: não processar, considerando que critérios para sangramento são mais que 500 células/l;
- 4) Tipo de agulha: Atraumática;
- 5) Tipo de tubos de coleta de polipropileno;
- 6) Horário do dia de retirada do LCR : considerar biomarcadores que são influenciados por ritmos circadianos;
- 7) Soro e, ou plasma devem ser coletados simultaneamente;
- 8) Temperatura ambiente de armazenamento até congelamento;
- 9) Condições padronizadas de centrifugação:
 - Soro: 2000 g, por 10 min à temperatura ambiente;
 - LCR: 400g, por 10min à temperatura ambiente e 2000 se não existirem células preservadas;
- 10) Tempo de atraso entre a retirada e centrifugação e congelamento: Melhor para LCR: 1-2 h e para soro: 30-60 min. Assim fazendo ambos os fluidos corporais, simultaneamente, de preferência em 1 h. Depois de girar, as amostras devem ser divididos em alíquotas e imediatamente congeladas para armazenamento na - 80 ° C;
- 11) Tipo de tubos para alíquotas: tubos de polipropileno de pequeno (1-2 mL) com tampas parafusadas; registrar fabricante;
- 12) Alíquotas de no mínimo de 2 alíquotas é recomendado; o volume de amostra recomendado pesquisa de 10 ml devem ser suficiente para alíquotas de 10;

13) O volume de alíquotas de no mínimo 0,1; dependendo do volume total de tubo: 0,2, 0,5 e 1 mL, de preferência, os tubos são cheio até 75%;

14) Codificação : Uso de códigos exclusivos preferencialmente códigos de barras para facilitar a pesquisa, e para proteger a privacidade dos pacientes;

15) Temperatura de congelamento: -80 ° C;

16) Itens adicionais na amostra protocolos de coleta que deve ser gravados:Localização das amostras,vigilância de freezers e divisão de amostras ao longo de duas ou mais freezers.

2.3 Meningites

2.3.1 Etiologia

As meningites, processos inflamatórios nas meninges, podem ter etiologias infecciosas, como virais, bacterianas, fungicas, dentre outras, e não infecciosas como tumores e traumas. Na tabela 3, são apresentadas diversas etiologias infecciosas e não infecciosas para meningites.

Tabela 3-Agentes etiológicos de meningites

| BACTÉRIAS | VÍRUS | OUTROS |
|-----------------------------------|---|--|
| <i>Neisseria meningitidis</i> | RNA VIRUS | FUNGOS |
| <i>Haemophilus influenza</i> | .Enterovirus | . <i>Cryptococcus neoformans</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | .Arborvirus | . <i>Candida albicans e</i> |
| <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> | .Vírus do Sarampo | . <i>C.tropicallis</i> |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | .Vírus da Caxumba | PROTOZOÁRIOS |
| <i>Escherichia coli</i> | .Arenavirus-Coriomeningite linfocitária | . <i>Toxoplasma gondi</i> |
| <i>Klebsiella sp</i> | .HIV 1 | . <i>Trypanosoma cruzi</i> |
| <i>Enterobacter sp</i> | .DNA VIRUS | . <i>Plasmodium sp</i> |
| <i>Salmonella sp</i> | .Adenovirus | HELMINTOS |
| <i>Proteus sp</i> | .Vírus (Herpes) | .Infecção larvária da <i>Taenia solium</i> |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | .Varicela Zoster | . <i>Cysticercus cellulosae</i> |
| <i>Leptospira sp</i> | .Epstein Barr | |
| | .Citomegalovirus | |

Fonte:Guia de de Vigilância Epidemiologica 2010

As meningites bacterianas ou purulentas, ocorridas após dois meses de idade, eram provocadas em 95% dos casos por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Streptococcus pneumoniae*, porém com o uso da vacina Hib, os agentes mais causadores se tornaram os dois últimos. Em destaque, a meningite meningocócica que é de grande importância para a saúde pública em virtude da magnitude e gravidade da doença, bem como do potencial de causar epidemias.

Segundo: “No período neonatal, os patógenos mais envolvidos na gênese das meningites são *Streptococcus* do grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, sendo estas últimas mais raras na realidade brasileira”. (ARAÚJO, 1986, p.9)

Apesar das micobactérias pertencerem ao grupo das bactérias, elas são enquadradas na meningite micobacteriana e no caso da tuberculose, normalmente é denominada meningite tuberculosa. Isto ocorre, pois a meningite bacteriana, na definição, exige presença de agente bacteriano identificável e as micobactérias são dificilmente identificadas no líquido. Além disso, as características de líquido e sintomas estão mais próximos das meningites virais que das bactérias. Em sua evolução, ao contrário das meningites bacterianas e virais, ocorrem em período de meses.

Nas meningites virais comumente denominadas assépticas, aproximadamente 85% dos casos são devido ao grupo dos Enterovírus, dentre os quais se destacam os Poliovírus, os Echovírus e os Coxsackievírus dos grupos A e B. O vírus do Herpes Simples tipo 1 e tipo 2 apesar de ser menos frequentes, se destacam no maior potencial lesivo e letal.

2.3.2 Diagnóstico Clínico

As manifestações clínicas típicas da meningite aguda podem ser divididas em dois grupos:

a) Crianças e adultos apresentam: febre, cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, sonolência e, ou convulsões.

b) Crianças menores de 1 ano, possuem sintomas e sinais como prostração, febre ou hipotermia, vômitos, sonolência ou irritabilidade excessiva, convulsões e, ou abaulamento de fontanela.

No diagnóstico clínico, além do quadro clínico da meningite, pode-se utilizar da presença de alguns sinais clínicos como suspeição etiológica:

a) Exantema principalmente nas extremidades do corpo que sugere meningite meningocócica;

b) Evolução mais lenta, em torno de sete dias, acometendo pares cranianos ou ainda quando houver diagnóstico prévio de tuberculose, sugere meningite tuberculosa;

c) Nos casos de diagnóstico prévio de caxumba, rubéola ou sarampo, associada a curso de meningite tipo viral presume-se a etiologia;

d) Nos casos de diagnóstico prévio de leptospirose, se ocorrer apresentação de meningite, presume-se mesma etiologia.

A epidemiologia pode ser útil na suspeita etiológica, quando o paciente apresentar quadro clínico de meningite, exames laboratoriais não realizados e existir relação: com outro caso confirmado, no período de incubação da doença em questão e ou surtos com identificação etiológica. Deve ser valorizado principalmente na Doença Meningocócica e na meningite por hemófilo. Outro exemplo é meningite em neonatais que deve sempre tratar como bacteriana até o resultado da PCR, devido à maior prevalência de meningites bacterianas por infecção no parto.

2.3.3 Diagnóstico Laboratorial

Após a suspeita diagnóstica, deve-se o mais rápido possível, realizar os exames laboratoriais em líquido, sangue e soro para todo caso suspeito, e raspado de lesões petequiais, quando se suspeitar de meningococemia e doença meningocócica. Para o diagnóstico das meningites virais também pode ser realizado exame de urina e fezes. Se a punção lombar estiver contra-indicada pelo médico, devem ser colhidos pelo menos o sangue e soro.

Na tabela 2, foram apresentados os principais exames para auxílio no diagnóstico de casos suspeitos de meningite como:

- a) Exame quimio citológico do líquido;
- b) Bacterioscopia direta (líquor);
- c) Cultura (líquor, sangue, petequias ou fezes);

- d) Contra-imunoeletroforese cruzada – CIE (líquor e soro);
- e) Aglutinação pelo latex (líquor e soro).

2.3.4 Dificuldades Diagnósticas

As meningites virais comumente denominadas de meningites assépticas, pela ausência de uma etiologia bacteriana identificável possuem algumas dificuldades no diagnóstico. Existem algumas bactérias, como micobactérias, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*, rickettsias, fungos e protozoários, que a cultura é de difícil e podem apresentar sintomas semelhantes as da assépticas. Além disso, esses sintomas podem se assemelhar aos de pacientes com meningite bacteriana parcialmente tratada, doenças autoimunes e invasão das leptomeninges por tumores.

O número significativo de meningites virais, principalmente aquelas determinadas por Enterovírus, pode na sua fase inicial cursar com predomínio de polimorfonucleares e mimetizar meningite bacteriana, apesar de nesses casos a concentração de glicose no LCR manter-se normal, e a de proteínas, próxima do normal (pode haver discreto aumento).

Nos casos de suspeição meningite viral, havendo maioria de polimorfonucleares deve-se tratar o paciente com apenas tratamento sintomático, e, se necessário, dependendo da evolução clínica, repetir a coleta do LCR no período de 12 a 24 horas após a primeira, que deverá então mostrar maioria de mononucleares. Se houver dúvidas no diagnóstico etiológico e houver comprometimento do estado geral do paciente, deve-se iniciar antibioticoterapia, e se utilizar nesses casos de outros exames que possam sugerir etiologia bacteriana, a exemplo do hemograma.

Mesmo com o advento da Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) que permite a identificação do agente etiológico via codificação genética, ainda existem muitas dificuldades. Erros no manejo do material do líquido até a manipulação e identificação genética podem comprometer a segurança do procedimento.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, onde foram analisados os resultados dos exames de líquores realizados no ano de 2011, no Hospital São Rafael, em Salvador. Os dados foram fornecidos no mês 03/2012, dos arquivos do Laboratório de Exame Líquor do HSR, após aprovação de Comitê de Ética da Instituição.

Do total de 813 exames de líquor realizados em 2011, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão, foram selecionar todos exames de líquor que tiveram resultado positivo para meningite: 45. E os de exclusão, os que não tiveram resultados positivos para meningite: 756, e os exames repetidos para um mesmo paciente: 12; totalizando 768 exames descartados.

O diagnóstico de meningite viral ou asséptica foi sugestivo pelas características do líquor. Nas meningites bacterianas, fungicas e tuberculosas foram identificados os agentes etiológicos. E na meningite indeterminada, o agente etiológico não foi identificado, apesar das características do líquor ser de meningite bacteriana.

As variáveis, utilizadas na análise, se dividiram em dois grupos: as variáveis relacionadas aos pacientes e as características dos líquores. No primeiro grupo, analisou individualmente as variáveis: a idade, sexo e bairro de moradia dos pacientes. No segundo grupo, foram analisadas as variáveis: Leucócitos e PMN (polimorfonucleares) e, proteína e glicose para os tipos encontrados de meningite.

Na análise descritiva, traça-se o perfil dos dados pesquisados através de tabelas, gráficos (de colunas e desenhos esquemáticos) e medidas estatísticas tais como média, mediana, desvio padrão, etc. Para tanto, foi utilizado o software para estatística: SPSS versão 11.0.

4 RESULTADOS

4.1 Frequência das Meningites

Do total de 813 exames, foram utilizados 45(5,5%) pois tiveram resultado positivo para meningite. Sendo que 29(3,56%) dos exames como resultado de meningite viral, 10(1,23%) meningite bacteriana, 3(6,7%) fúngicas, 2(4,4%) tuberculosas e 1(2,2%) indeterminada.

Dos 29 casos com meningites virais, em 2 o agente etiológico: *Herpes simplex vírus tipo 1*, e os 27 restantes tiveram diagnósticos sugestivos pelas características do LCR. Nas meningites bacterianas, foram identificados: cinco casos de *Staphylococcus aureus*, dois de *Escherichia coli*, dois de *Haemophilus influenza* e um de *Treponema pallidum*. Os dois casos de meningites fúngicas tiveram o mesmo agente etiológico: *Cryptococcus neoformans*. Nos dois casos de meningites tuberculosa foram identificados o agente etiológico *Mycobacterium Tuberculosis* através de PCR, pela dificuldade de cultura. O único caso de meningite indeterminada, possui características do LCR como bacteriana, mas o agente etiológico não foi identificado.

Dentre as 45 meningites encontradas, a meningite viral foi a mais freqüente com 29 (64,4%), seguida da bacteriana 10(22,2%), fungica 3 (6,7%), tuberculosa 2(4,4%) e a indeterminada (2,2%).

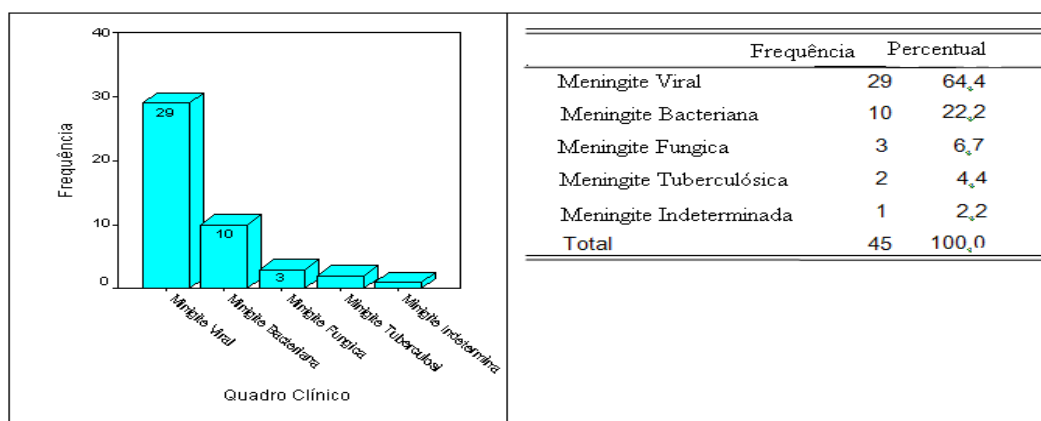


Figura 2– Tipos de Meningite ocorrida no HSR, Salvador – Ba – 2011.
Fonte: HSR,2011.

4.2 Distribuição Segundo Gênero

Pode-se observar que para o sexo feminino a frequência de pacientes foi de 14(31,1%) e do sexo masculino foi de 31(68,9%).

No sexo feminino, 71,4% dos casos de meningite foi viral, 14,3% bacteriana e 14,3% fungica. No sexo masculino, 61,3% foi viral, 25,8% bacteriana, 6,5 % tuberculosa, 3,2% para fungica e para indeterminada.

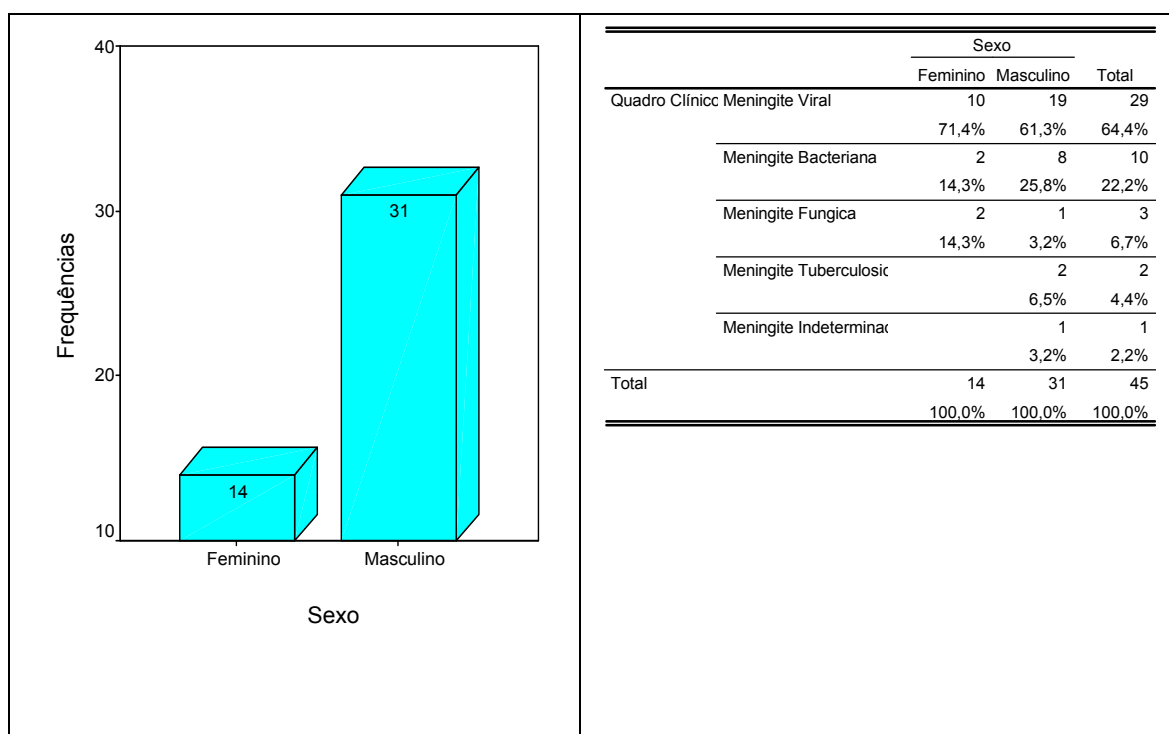


Figura 3 – Frequência do sexo do paciente ocorrida no HSR, Salvador – Ba – 2011.
Fonte: HSR.

4.3 Distribuição Geográfica

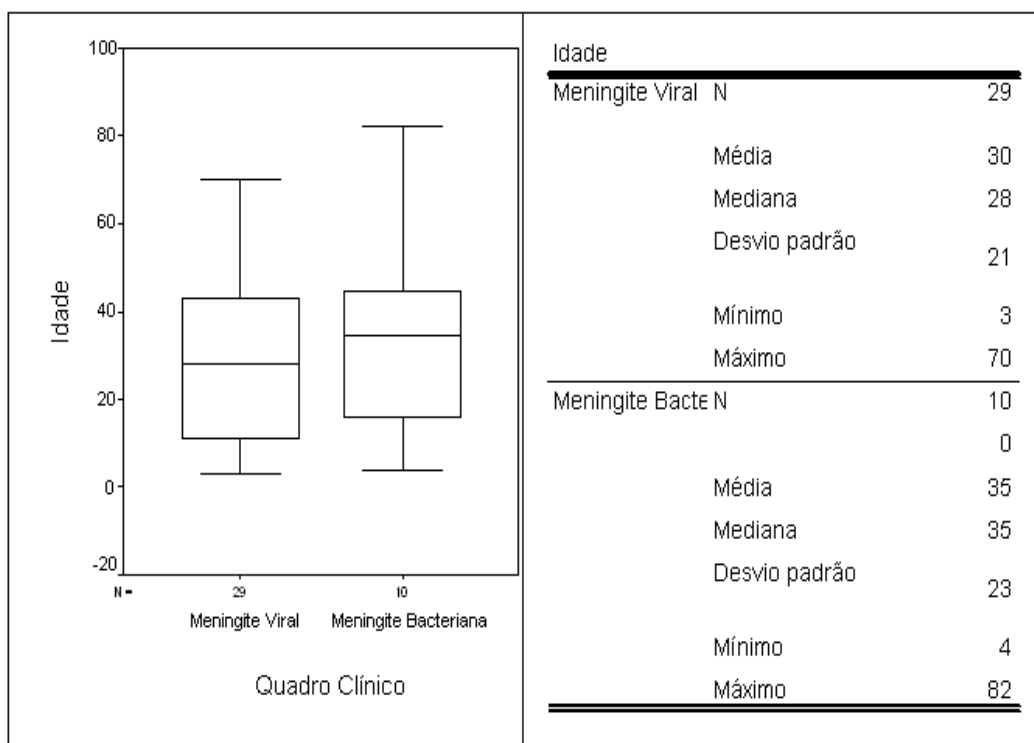
Do total das meningites encontradas, destacou-se São Marcos com 20% do total de casos (20,7% das meningites virais, 10% das bacterianas e 66,7% das fungicas). Em segundo lugar, destacam-se Itapoan e Lauro de Freitas com 8,9% dos casos.

Tabela 4 – Distribuição Geográfica segundo quadro clínico no HSR, Salvador – 2011

| | | Quadro Clínico | | | | | Total |
|--------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| | | Meningite Viral | Meningite Bacteriana | Meningite Fungica | Meningite Tuberculosa | Meningite Indeterminada | |
| Bairro | 7 de Abril | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Barra | 1 3,4% | 1 10,0% | | | | 2 4,4% |
| | Caixa d'Água | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Cajazeiras | | 1 10,0% | | | | 1 2,2% |
| | Camaçari | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Candeal | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Catu | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Cruz das Almas | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Engomadeira | | 1 10,0% | | | | 1 2,2% |
| | Graça | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Imbui | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Itabuna/Ba | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Itapopan | 3 10,3% | | | 1 50,0% | | 4 8,9% |
| | Jequie | | | | | 1 100,0% | 1 2,2% |
| | Lauro de Freitas/Ba | 2 6,9% | 2 20,0% | | | | 4 8,9% |
| | Massaranduba | | 1 10,0% | | | | 1 2,2% |
| | Matatu | | | | 1 50,0% | | 1 2,2% |
| | Mussurunga | | 1 10,0% | | | | 1 2,2% |
| | Patamares | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Pernambues | | 1 10,0% | | | | 1 2,2% |
| | Pero Vaz | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Porte Preta//RS | | | 1 33,3% | | | 1 2,2% |
| | Retiro | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | São Marcos | 6 20,7% | 1 10,0% | 2 66,7% | | | 9 20,0% |
| | Stella Mares | 2 6,9% | | | | | 2 4,4% |
| | Trancedo Neves | | 1 10,0% | | | | 1 2,2% |
| | Tororo | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Uruguai | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| | Valera | 1 3,4% | | | | | 1 2,2% |
| Total | | 29 100,0% | 10 100,0% | 3 100,0% | 2 100,0% | 1 100,0% | 45 100,0% |

4.4 Distribuição Segundo Faixa Etária

Considerando as duas meningites mais freqüentes, observa-se na figura 4, que a idade maior está nos pacientes com meningite bacteriana (82 anos), 50% dos pacientes tem idade até 35 anos, enquanto que para a meningite viral 50% dos pacientes estudados tem idade até 28 anos.



**Figura 4 – Distribuição da idade segundo quadro clínico dos pacientes com meningite viral e bacteriana .Ocorrida no HSR, Salvador – Ba – 2011.
Fonte: HSR.**

Na Tabela 5, observa-se que a Faixa etária de maior percentual é ≥ 15 anos com 73,3% dos casos de meningites. Representando 72,4% dos casos de meningite viral, 80% da meningite bacteriana, 33,3% da meningite fúngica, 100% da meningite tuberculosa e da meningite indeterminada.

Tabela 5 – Distribuição do quadro clínico do tipo de meningite segundo faixa etária – Salvador – BA – 20012.

| | | Quadro Clínico | | | | | Total |
|--------------|--------|-----------------|----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------|--------|
| | | Meningite Viral | Meningite Bacteriana | Meningite Fúngica | Meningite Tuberculosa | Meningite Indeterminada | |
| Faixa Etária | 1 - 4 | 2 | 1 | | | | 3 |
| | | 6,9% | 10,0% | | | | 6,7% |
| | 5 - 14 | 6 | 1 | 2 | | | 9 |
| | | 20,7% | 10,0% | 66,7% | | | 20,0% |
| | >= 15 | 21 | 8 | 1 | 2 | 1 | 33 |
| | | 72,4% | 80,0% | 33,3% | 100,0% | 100,0% | 73,3% |
| Total | | 29 | 10 | 3 | 2 | 1 | 45 |
| | | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Fonte: HSR, 2011.

4.5 Distribuição Segundo Características Citológicas do Líquor

4.5.1 Leucócitos

O número de leucócitos no LCR dos pacientes deste estudo, variou de 12 a mais de 17.000 células/mm³. Na tabela 6, observa-se que na meningite bacteriana 50% dos casos estavam com leucócitos até 643, na viral até 152, fúngica até 52, tuberculosa até 29 e a indeterminada até 27.

4.5.2 PMN

O percentual de PMN (polimorfonucleares) variou de 0 a 100% do total de células. Observando a tabela 6, na meningite bacteriana, 50% dos casos ficaram até 76% e as virais com 13%.

Tabela 6 - Citologia Liquórica das Meningites, Salvador – BA – 2011.

| Quadro Clínico | | Leucócitos (cel / mm3) | PMN (% /mm3) |
|-------------------------|---------------|---------------------------|-----------------|
| Meningite Viral | n | 29 | 13 |
| | Média | 266 | 30 |
| | Mediana | 152 | 13 |
| | Desvio padrão | 420 | 38 |
| Meningite Bacteriana | n | 10 | 10 |
| | Média | 0 | 0 |
| | Mediana | 3243 | 68 |
| | Desvio padrão | 643 | 76 |
| Meningite Fungica | n | 3 | 1 |
| | Média | 0 | 2 |
| | Mediana | 186 | 3 |
| | Desvio padrão | 52 | 3 |
| Meningite Tuberculosa | n | 2 | 0 |
| | Média | 0 | 2 |
| | Mediana | 29 | |
| | Desvio padrão | 29 | |
| Meningite Indeterminada | n | 1 | 1 |
| | Média | 0 | 0 |
| | Mediana | 27 | 4 |
| | Desvio padrão | 27 | 4 |

Fonte: HSR, 2011.

4.6 Distribuição Segundo Características Bioquímicas do Líquor

4.6.1 Proteínas

Houve uma variação de 14 a 683 mg/dl de proteínas dos casos estudados. Na tabela 7, observa-se que na meningite viral, 50% dos casos variou até 46mg/dl proteínas e na bacteriana 115 mg/dl proteínas.

4.6.2 Glicose

Houve uma variação de 2 a 96 mg/dl da glicose dos casos estudados. Na tabela 7, observa-se que na meningite bacteriana, 50% dos casos alcançou 42 mg/dl e na viral, alcançou 58 mg/dl de glicemia do líquido.

Tabela 7 - Bioquímica Liquórica das Meningites , Salvador – Ba - 2011

| Quadro Clínico | | Proteínas (mg/dl) | Glicose (mg/dl) |
|-------------------------|---------------|----------------------|--------------------|
| Meningite Viral | n | 29 | 29 |
| | Média | 57 | 58 |
| | Mediana | 46 | 58 |
| | Desvio padrão | 41 | 10 |
| Meningite Bacteriana | n | 10 | 10 |
| | Média | 0 | 0 |
| | Mediana | 176 | 42 |
| | Desvio padrão | 115 | 37 |
| Meningite Fungica | n | 3 | 3 |
| | Média | 80 | 42 |
| | Mediana | 64 | 19 |
| | Desvio padrão | 50 | 48 |
| Meningite Tuberculosa | n | 2 | 2 |
| | Média | 36 | 50 |
| | Mediana | 36 | 50 |
| | Desvio padrão | 11 | 1 |
| Meningite Indeterminada | n | 1 | 1 |
| | Média | 38 | 67 |
| | Mediana | 38 | 67 |
| | Desvio padrão | | |

Fonte: HSR, 2011.

5 DISCUSSÃO

O estudo sendo transversal, houve vantagens como: simplicidade com baixo custo; rapidez e objetividade na coleta de dados; sem necessidade de seguimento. Ocorreram também limitações: condições de baixa prevalência, possibilidade de erros de classificação, relação temporal, qualidade de dados retrospectivos. Limitações estas que tornou permissível a subnotificação de casos de meningite. Muitos casos de meningites podem se encontrar de forma subclínica e só com a evolução podem ser diagnosticados.

Apesar da literatura não ter uma epidemiologia definida para a distribuição de gênero, neste estudo percebeu-se a predominância do sexo masculino nos casos de meningites.

A distribuição geográfica não foi melhor representada pois o número de casos positivos estava baixo e deveria se agrupar por microrregiões a fim de minorizar a dispersão. Porém evidenciou-se que a quase totalidade dos casos (86%), foram em bairros mais pobres.

As características citológicas foram compatíveis com a literatura. Nos estudos de Adair et al (1953), Richardson et al (1996), Daoud et al (1995) e Deisenhammer et al (1995), dentre outros, nos LCRs com meningites bacterianas confirmadas, houve predomínio de leucócitos e PMN sobre as virais. Nas características bioquímicas, houve adequação a literatura, comprovada em estudos de Berven et al (2007), Carrete et al (2005), Cherry (1994), com queda de proteínas nas meningites virais quando comparadas as bacterianas, e uma queda da glicose nas meningites bacterianas quando comparadas as virais.

6 CONCLUSÕES

Os exames de liquor, com diagnóstico de meningite, corresponderam a 6,02% do total de exames realizados em 2011, no Hospital de Referência da Cidade de Salvador. E a etiologia mais frequente para as meningites detectadas foi a viral, seguida na ordem pela bacteriana, fungica, tuberculosa e indeterminada.

As características citológicas e bioquímicas dos exames de liquor com meningite, foram compatíveis com a literatura científica. Porém, devido aos 49 casos positivos de meningites, para uma melhor representação do perfil das meningites, são necessários novos estudos de maior abrangência, em maiores períodos de tempo.

Em futuros estudos, seria importante acompanhar a evolução dos pacientes a fim de minimizar erros diagnósticos devido a mimetismo etiológico, dificuldade de culturas de alguns agentes etiológicos, dentre outros.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAIR CV, GAULD RL, SMADEL JE. Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology: clinical and etiologic studies on 854 cases. *Ann Intern Med* 1953;39:675-704
2. ARAÚJO, A Q C Aspectos clínicos das encefalites e meningites virais. In: *Neuroinfecção 96*. Machado, LR (ed.). São Paulo: Ed. USP, 1996. p 9-15.
3. BACHMEYER, C; BLANCHARDIÈRE, A; LEPERCQ, J; DHÔTE, R; GRATEAU, G; DETILLEUX, M; TOURNAIRE, M; CHRISTOFOROV, B Recurring episodes of meningitis (Mollaret's meningitis) with one showing no association with *Herpes simplex Virus* type 2. *J.-Infect.* 32(3):247-248, 1996.
4. BEDOYA, SP & LEITE, JPG Critérios diagnósticos das meningites virais In *Protocolos do Laboratório de Virologia Comparada*. Departamento de Virologia. IOC - FIOCRUZ. p.3, 1998.
5. BERVEN FS, KROKSVEEN AC, BERLE M, ET AL. Pre-analytical influence on the low molecular weight cerebrospinal fluid proteome. *Proteomics Clin Appl* 2007;1:699 –711.
6. CAVALCANTI, JLS Meningites virais enfermidades benignas? In: *Neuroinfecção 1994*. São Paulo: Ed. USP, 1994. p. 179-184.
7. CARRETTE O, BURKHARD PR, HUGHES S, HOCHSTRASSER DF, SANCHEZ JC. Truncated cystatin C in cerebrospinal fluid: technical [corrected] artefact or biological process? *Proteomics* 2005;5:3060 –3065.
8. CHAIGNEAU C, CABIOCH T, BEAUMONT K, BETSOU F. Serum biobank certification and the establishment of quality controls for biological fluids: examples of serum biomarker stability after temperature variation. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1390 –1395.
9. CHERRY, JD Meningite asséptica aguda. In *NELSON Tratado de Pediatria*. ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap 11, p. 588-590.
10. CINQUE P, BOSSOLASCO S, LUNDKVIST A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol.* 2003;26(1):1-28
11. CLARK JW, SENANAYAKE P, SOLOMON GD, GALLAGHER C. Substance P: correlation of CSF and plasma levels. *Headache* 1994;34:261-4.
12. DAOUD, AS; AI-SHEYYAB, M; BATCHOUN, RG; RAWASHDEH, MO; NUSSAIR, MM; PUGH, RNH Bacterial meningitis: still a cause of high mortality and severe neurological morbidity in childhood. *J.-Trop.-Pediatr.* 41(5):308-310, 1995.
13. DEISENHAMMER F, BARTOS A, EGG R, ET AL. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis: report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:913–922.
14. DOUGHERTY JM, ROTH RM. Cerebral spinal fluid. *Emerg Med Clin North Am* 1986; 4:281.
15. EK CJ, DZIEGIELEWSKA KM, STOLP HB, SAUNDERS NR: Functional effectiveness of the blood-brain barrier to small water-soluble molecules in developing and adult opossum (*Monodelphis domestica*). *J Comp Neurol* 2006, 496:13-26.
16. FARIA, S., K. FARHAT C., Meningites bacterianas - diagnóstico e conduta, p *Jornal de Pediatria* - Vol. 75, Supl.1, 1999- pg S47

17. FERREIRA D, L.; Puccioniz ,M., Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica- J Bras Patol Med Lab • v. 44 • n. 2 • p. 97-106 • abril 2008
18. FISHMAN, R. A. *Cerebrospinal fluid*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1992.
19. FREEDMAN MS, THOMPSON EJ, DEISENHAMMER F, ET AL. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865–870
20. FRY, M. *et al*. Effects of time, initial composition, and stabilizing agents on the results of canine cerebrospinal fluid analysis. *Vet Clin Pathol*, v. 35, p. 72-7, 2006.
21. GISSLEN M, SVENNERHOLM B, NORKRANS G, FRANZEN C, SALL C, SVENSSON R, OBERG S, HAGBERG L: Cerebrospinal fluid and plasma viral load in HIV-1-infected patients with various anti-retroviral treatment regimens. *Scand J Infect Dis* 2000, 32(4):365-369
22. GARTON MJ, KEIR G, LAKSHMI MV, THOMPSON EJ. Agerelated changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. *J Neurol Sci* 1991;104:74–80.
23. GRANT R, CONDON B, HART I, TEASDALE GM. Changes in intracranial CSF volume after lumbar puncture and their relationship to post-LP headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:440–442.
24. GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLOGICA. Brasília: MS, 2010.
25. HONG Z, SHI M, CHUNG KA, QUINN JF, PESKIND ER, GALASKO D, JANKOVIC J, ZABETIAN AP, LEVERENZ JB, BAIRD G, MONTINE TJ, HANCOCK AM, HWANG H, PAN C, BRADNER J, KANG UJ, JENSEN PH, ZHANG Z. DJ-1 and a-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010;133(Pt 3):713-26. PMID: 20157014
26. IGLESIAS,EGS; MANCILLA,AG; AHUACTZIEJ; MERINO,AL; REYES,DC Infecciones por *Haemophilus influenzae* in dos hospitales de la ciudad de Puebla, México. *Rev.-Lat.-Amer.-Microbiol.* 37(3):189-199, 1995.
27. JEFFERY,KJM; READ,SJ; PETO,TEA; MAYON-WHITE,RT; BANGHAM,CRM Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 349:313-317, 1997.
28. JONES H,C: Cerebrospinal Fluid Research: A new platform for dissemination of research, opinions and reviews with a common theme.
29. JURADO, R., WALKER, H.K. *Cerebrospinal Fluid- Laboratory*. 1990.
30. KENNEDY PG. The widening spectrum of infectious neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Aug;53(8):629–632

31. KJELDSBERG CR, KRIEG AF. Cerebrospinal fluid and other body fluids. In: Henry JB, ed. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1984.
32. KNIESEL U, RISAU W, WOLBURG H: Development of blood-brain barrier tight junctions in the rat cortex. *Brain Res Dev Brain Res* 1996, 96:229-240.
33. KLIEGMAN, RM; FEIGIN, RD Meningite bacteriana aguda após o período neonatal In *NELSON Tratado de Pediatria*. BEHRMAN, R; KLIEGMAN, RM; NELSON, WE; VAUGHAN III, VC (ed.) ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap. 15, p. 604-611.
34. KOSKINIEMI M, RANTALAIHO T, PIIPARINEN H, VON BONSDORFF CH, FÄRKILÄ M, JÄRVINEN A, KINNUNEN E, KOSKINIEMI S, MANNONEN L, MUTTILAINEN M, ET AL. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol*. 2001 Oct;7(5):400-408.
35. LICHTHEIM L. The proposal of Quincke to withdraw cerebrospinal fluid by lumbar puncture in cases of brain disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1893:1234
36. LOCASALE , J.W., MELMAN, T. et Al :Metabolomics of Human Cerebrospinal Fluid Identifies Signatures of Malignant Glioma *Mol Cell Proteomics*. 2012 Jan 12.
37. LÖWENTHAL A, VAN SANDE M, KARCHER D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically de CSF gamma-globulins. *J Neurochem* 1969; 6: 51-56 apud Zettl UK, Tumani H. *Multiple sclerosis & cerebrospinal fluid*. Navarra: Blackwell Publishing Ltd; 2005.
38. LYBECKER H, MOLLER JT, MAY O, NIELSEN HK. Incidence and prediction of postdural puncture headache: a prospective study of 1021 spinal anesthetics. *Anesth Analg* 1990;70:389-94.
39. MARTIN WJ. Rapid and reliable techniques for the laboratory detection of bacterial meningitis. *Am J Med* 1983; July 28 (Suppl): 119-23.
40. MCINTYRE, J P; KEEN, G A. Laboratory surveillance of viral meningitis by examination of cerebrospinal fluid in Cape Town, 1981-9. *Epidemiol.-Infect*, 111(2):357-71, 1993.
41. ORESKOVIC D., KLARICA M., The formation of cerebrospinal fluid: Nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations
42. PESKIND ER, RIEKSE R, QUINN JF, ET AL. Safety and acceptability of the research lumbar puncture. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:220 -225.
43. Plouffe JF, Fass RJ. Histoplasma meningitis: diagnostic value of cerebrospinal fluid serology. *Ann Intern Med*. 1980;92:189-91.
44. REIS JB, BEI A, REIS-FILHO JB, NASSER JAYME. Líquido cefalorraquiano. São Paulo: Sarvier; 1980.
45. READ, SJ; JEFFERY, JMK; BANGHAM, CRM Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J.-Clin.-Microbiol*. 35(3):691-696, 1997.

46. ROSATO, P. N.; GAMA, F. G. V.; SANTANA, A. E. Physicalchemical analysis of the cerebrospinal fluid of healthy dogs submitted to different storage periods and temperatures. *Cienc Rural*, v. 36, p. 1806-10, 2006.
47. RICHARDSON, M. Bacterial meningitis. *Brit.-J.Hosp.-Med.* 55(11): 685-688, 1996.
48. SELVIN, S. Statistical analysis of epidemiologic data *Monographs in Epidemiology and Biostatistics* 25, 1996, 467 p.
49. SHAW LM, VANDERSTICHELE H, KNAPIK-CZAJKA M, CLARK CM, AISEN PS, PETERSEN RC, BLENNOW K, SOARES H, SIMON A, LEWCZUK P, *et al.*: Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009, 65(4):403-413
50. SCHUCHAT, A.; ROBINSON, K.; WENGER, J. D.; HARRISON, L. H.; FARLEY, M.; REINGOLD, A. L.; LEFKOWITZ, L.; PERKINS, B. A. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N.-Engl.-J.-Med.* 337(14):970-976, 1997.
51. SJÖGREN, M. *et al.* Tau and A β 42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem*, v. 47, p. 1776-81,
52. STEWART PA, HAYAKAWA K: Early ultrastructural changes in blood-brain barrier vessels of the rat embryo. *Brain Res Dev Brain Res* 1994, 78:25-34.
53. STEWART SM. The bacteriologic diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Clin Pathol.* 1953;6:241-242.
54. STEPHENS, D. S.; HAJJEH, R. A.; BAUGHMAN, W. S.; HARVEY, R. C.; WENGER, J. D.; FARLEY, M. M. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. *Ann.-Intern.-Med.* 123(12):937-940, 1995
55. SPUDICH S, LOLLO N, LIEGLER T, DEEKS SG, PRICE RW. Treatment benefit on cerebrospinal fluid HIV-1 levels in the setting of systemic virological suppression and failure. *J Infect Dis.* 2006;194:1686-1696. doi: 10.1086/508750.
56. SPUDICH SS, NILSSON AC, LOLLO ND, LIEGLER TJ, PETROPOULOS CJ, DEEKS SG, PAXINOS EE, PRICE RW. Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC Infect Dis.* 2005;5:98. doi: 10.1186/1471-2334-5-98.
57. TEUNISSEN, C. E., PETZOLD A. ET AL. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking- *Neurology*® 2009;73:1914-1922
58. THOMPSON, E. J. : Cerebrospinal Fluid. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;59:349-357
59. TRIENDL A. The clinical significance of monoclonal and biclonal bands in cerebrospinal fluid isoelectric focusing. Available at: http://aleph.uibk.ac.at/ALEPH/-/F?func_findb&request_AC03081400&find_code_WID 2000. Accessed October 8, 2009.
60. VANECHOUTTE M, VAN ELDERE J.: The possibilities and limitations of nucleic acid amplification technology in diagnostic microbiology. *J Med Microbiol* 1997;46(3):188-94

61. ZEICHHARDT,H In *Clinical Virology Manual*. LANCZ,G; SPECTER,S (ed.) 2 Ed. Elsevier. Cap.21, p.341-360, 1992.
62. ZETTL UK, TUMANI H. Multiple sclerosis & cerebrospinal fluid. Navarra: Blackwell Publishing Ltd; 2005.
63. WILSON CB. Rapid tests for the diagnosis of bacterial meningitis. In: Remington JS, Swartz MN, eds. Current clinical topics in infectious diseases. New York: McGraw-Hill,1986;7:134.
64. WHITELEY W, AL-SHAHI R, WARLOW CP, ET AL. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology* 2006; 67:1690.

8 ANEXO

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Monte Tabor - Hospital São Rafael HSR

PROJETO DE PESQUISA

Título: Perfil do Estudo do Líquido Cefalorraquidiano de Pacientes Atendidos no Hospital Privado da Cidade de Salvador

Pesquisador: NILSE NELIA QUERINO SANTOS

Versão: 1

Instituição: Hospital São Rafael/Monte Tabor-BA

CAAE: 01179612.0.0000.0048

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 8753

Data da Relatoria: 20/03/2012

Apresentação do Projeto:

Este será um estudo retrospectivo dos exames de Líquor realizados no HSR, nos anos de 2007 a 2011 (cinco anos). O objetivo do estudo é descrever o perfil dos pacientes submetidos a estes exames. Os dados obtidos do Sistema de Informação de Dados de Exames Laboratoriais do HSR serão analisados e submetidos a ferramentas estatísticas para definição de perfil da população. Este perfil será útil como ferramenta epidemiológica e base para estudos futuros sobre importância de LCRs em diagnósticos e prognósticos de patologias meningoencefálicas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:
Descrição do perfil dos pacientes submetidos a exame de Líquor no HSR.

Objetivos Secundários:
1.Descrever a importância do Líquor no diagnóstico de processos infecciosos; 2.Descrever a importância do Líquor no diagnóstico de doenças degenerativas; 3.Descrever a importância do Líquor no controle do processo terapêutico. 4.Descrever a frequência de agente etiológicos de meningites na população em estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: não há por ser um estudo de análise retrospectiva de dados em prontuários.

Benefícios:
a) ferramenta epidemiológica de doenças meningoencefálicas;
b) frequência de agente etiológicos de meningites;
c) análise de sazonalidade de patologias meningo-encefálicas;
d) auxílio no levantamento da flora bacteriana hospitalar prevalente para pacientes internados ou pós-cirúrgicos;
e) auxílio no controle do processo terapêutico

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa poderá tornar-se base para estudos posteriores relacionados a importância do exame de líquor no auxílio da exclusão, inclusão e prognósticos de patologias meningo-encefálicas, no levantamento da flora bacteriana hospitalar prevalente para pacientes internados ou pós-cirúrgicos, além de ferramenta de análise de sazonalidade de patologias meningo-encefálicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pacote regulatório ok

Recomendações:

Divulgar com a comunidade da entidade hospitalar em questão.
Posteriormente para a comunidade científica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Visto ser um estudo epidemiológico retrospectivo, cujas informações irão acrescentar conhecimento às áreas de interesse relacionadas e considerando que a metodologia não feriu os aspectos éticos vigentes, concordamos com a sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SALVADOR, 27 de Março de 2012

Assinado por:

Regina Maria Pereira Oliveira