

FERNANDO AGUILAR LOPES

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LIQUÓRICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO
DE MENINGITES BACTERIANAS EM HOSPITAIS DE GRANDE PORTE DE
CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL, 2005-2008**

**CAMPO GRANDE
2010**

FERNANDO AGUILAR LOPES

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LIQUÓRICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO
DE MENINGITES BACTERIANAS EM HOSPITAIS DE GRANDE PORTE DE
CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL, 2005-2008**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, curso de Mestrado, da Faculdade de Medicina “Doutor Hélio Mandetta”, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, sob a orientação da Prof.^a Dra. Marilene Rodrigues Chang.

**CAMPO GRANDE
2010**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

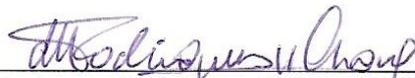
**Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias**



TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LIQUÓRICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE MENINGITES BACTERIANAS EM HOSPITAIS DE GRANDE PORTE DE CAMPO GRANDE, MATO GROSSO SUL, 2005-2008, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:



Marilene Rodrigues Chang – UFMS



Angélica Zaninelli Schreiber – FCM/UNICAMP



Anamaria de Mello Miranda Paniago – UFMS

Campo Grande, 03 de agosto de 2010.

A DEUS por estar ao meu lado a cada dia, permitindo-nos a vida e presenteando-nos a cada dia com um dia melhor que o anterior.

Aos meus pais, Roberto e Luiza, aos quais dedico toda minha vida, e agradeço pois se hoje posso caminhar sozinho foi porque um dia me ensinaram a dar o primeiro passo.

Ao meu irmão Alexandre que, com seu jeito divertido e carinhoso, tanto incentivou e encorajou trilhar esse caminho.

À minha namorada e companheira, Anne Mateus, pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência dedicados a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À prof.^a Dra. Marilene Rodrigues Chang, minha orientadora e amiga, pela dedicação e apoio dispensados para a realização deste trabalho.

À prof.^a Dra. Sônia Maria Oliveira de Andrade pela amizade sempre acolhedora não medindo esforços para nos orientar metodologicamente.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias que compartilharam seus conhecimentos e nos conduziram durante essa jornada.

Ao prof. Dr. Albert Schiaveto pelo auxílio e orientação estatística.

Aos colegas do Setor de Bacteriologia do NHU Nádia Cristina Pereira Carvalho, Maria Rita Sant'Ana, Acione Amarilha, Karine de Melo Carvalho e Ione Maria Lobo dos Santos pelo apoio e compreensão, permitindo que pudesse adequar meus horários de trabalho.

Aos colegas do Laboratório do NHU Luciana Maria Marangoni Iglecias, Maína de Oliveira Nunes e Paulo César de Lorenzo pelo apoio e incentivo.

A enfermeira Sandra Leone, do Núcleo de Epidemiologia Hospitalar do NHU/UFMS, pelo estímulo a realização deste trabalho.

Ao bolsista de iniciação científica Dênio Lopes pela grande ajuda na coleta e tabulação dos dados.

Aos amigos do Laboratório da Santa Casa, Luiz Gonçalves Mendes Junior e Kleber Augusto Kohatsu, que não mediram esforços para me auxiliar nos plantões durante essa caminhada.

À equipe do Laboratório de Microbiologia do HRMS, Francielly Gelatti Bortoly e da Ligiane Stabullo, que auxiliaram na coleta dos dados.

“Se você encontrar um caminho sem obstáculos,
ele provavelmente não leva a lugar nenhum.”

Frank A. Clark

RESUMO

A identificação do agente etiológico de meningite bacteriana é vital, pois a gravidade da doença, o comportamento epidemiológico e a profilaxia a ser aplicada estão diretamente relacionados ao agente. Do ponto de vista da saúde pública, é relevante devido ao potencial de produzir surtos, graves seqüelas e expressiva morbimortalidade. O presente estudo foi conduzido com o objetivo de conhecer a etiologia e o perfil de susceptibilidade dos principais agentes bacterianos isolados de líquido cérebro-espinhal (LCE), pelos laboratórios de microbiologia de três hospitais de grande porte de Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2008. Foram analisados 3.368 resultados de análises quimiocitológicas e microbiológicas armazenados no banco de dados de cada hospital. As 354 amostras com alterações quimiocitológicas e microbiológicas sugestivas de meningite bacteriana foram incluídas no estudo. Os agentes mais isolados foram *Streptococcus pneumoniae* (12,7%), *Neisseria meningitidis* (3,7%), enterobactérias (3,1%), *Staphylococcus* spp (2,5%), *Acinetobacter baumannii* (2,3%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1,7%). Com relação à análise quimiocitológica, houve associação estatisticamente significativa entre o predomínio de polimorfonucleares e a elevada proteinorraquia e a evolução dos pacientes. A letalidade geral foi de 25,1%. A positividade da bacterioscopia foi de 24,3% e o isolamento em cultura permitiu a identificação do agente em 20,6% das amostras analisadas. No antibiograma somente três amostras de *S. pneumoniae* foram resistentes à penicilina. Frente ao imipenem, a resistência encontrada foi de 75,0% para *Acinetobacter* e 42,9% para *Pseudomonas*. Com relação às enterobactérias, 63,6% foram resistentes à ceftriaxona e 36,6% à cefepime. O conhecimento prévio do perfil de resistência microbiana pode colaborar na conduta terapêutica possibilitando melhor uso de antimicrobianos. O estudo mostrou a necessidade de melhorias na estrutura diagnóstica a fim de se reduzir o número elevado de casos de meningite não-especificada. As alterações quimiocitológicas são úteis na avaliação diagnóstica, mas a identificação dos agentes envolvidos é fundamental para conhecer a epidemiologia da doença auxiliando no tratamento e no planejamento de ações de controle.

Descritores: meningite bacteriana, etiologia, diagnóstico

ABSTRACT

The identification of the etiological agent of bacterial meningitis is vital, since the severity of the disease, the epidemiological behavior and prophylaxis to be applied are directly related to the agent. From the viewpoint of public health, this identification is relevant because of its potential to cause outbreaks, severe sequelae and expressive morbidity/mortality. The objective of this study was to analyze the etiology and the profile of susceptibility of the main bacterial agents isolated from cerebrospinal fluid (CSF). The work was performed by laboratories of microbiology of three large hospitals in Campo Grande-MS, in the period 2005-2008. The analysis included 3.368 results of chemocytological and microbiological analyses stored in the database of each hospital. The 354 samples chemocytological and microbiological changes suggestive of bacterial meningitis were included in the study. The most frequently isolated agents were *Streptococcus pneumoniae* (12.7%), *Neisseria meningitidis* (3.7%), Enterobacteriaceae (3.1%), *Staphylococcus* spp (2.5%), *Acinetobacter baumannii* (2.3%) and *Pseudomonas aeruginosa* (1.7%). Chemocytological analysis showed a statistically significant association between the evolution of the patients and the predominance of polymorphonuclear cells and high CSF protein concentration. Overall mortality was 25.1%. The positivity of Gram stain was 24.3% and the isolation in culture identified the agent in 20.6% of the samples. Antimicrobial susceptibility test showed that only three samples of *S. pneumoniae* were resistant to penicillin. Resistance to imipenem was found to be 75.0% for *Acinetobacter* and 42.9% for *Pseudomonas*. As for Enterobacteriaceae, 63.6% were resistant to ceftriaxone and 36.6% to cefepime. The previous knowledge of the profile of microbial resistance may contribute to the therapeutic approach and consequently a better use of antimicrobial medicaments. The study revealed the need for improving the diagnostic structure in order to reduce the high number of cases of non-specified meningitis. Chemocytological alterations are useful tools in the diagnostic evaluation, but the identification of the involved agents is crucially important to know the epidemiology of the disease, helping manage treatments and plan surveillance actions.

Keywords: bacterial meningitis, etiology, diagnosis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo a instituição hospitalar e o ano de atendimento, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	26
Tabela 2 –	Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana por agente etiológico, NHU/UFMS, HRMS e Santa Casa, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	27
Tabela 3 –	Número e porcentagem de casos de meningite bacteriana por critérios laboratoriais segundo agente etiológico e faixa etária, NHU/UFMS, HRMS e Santa Casa, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	28
Tabela 4 –	Características demográficas segundo evolução dos pacientes, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	29
Tabela 5 –	Número e porcentagem de casos de meningite bacteriana por critérios laboratoriais segundo a instituição hospitalar e a evolução clínica, NHU/UFMS, HRMS e Santa Casa, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	30
Tabela 6 –	Mediana e faixa de variação de parâmetros quimiocitológicos líquóricos segundo evolução clínica, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	31
Tabela 7 –	Mediana e faixa de variação de parâmetros quimiocitológicos líquóricos de acordo com o agente etiológico, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	32
Tabela 8 –	Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo resultados de bacterioscopia pelo método de Gram, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	33
Tabela 9 –	Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo características morfo-tintoriais de bacterioscopias positivas pelo método de Gram, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=86)	33
Tabela 10 –	Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo resultados de bacterioscopia e a evolução, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	34

Tabela 11 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo microrganismos identificados a partir do cultivo de amostras de LCE, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=73)	35
Tabela 12 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo resultados de cultura e a evolução, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	36
Tabela 13 – Número e porcentagem de testes microbiológicos positivos utilizados para identificação dos agentes de meningite bacteriana, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	36
Tabela 14 – Número e frequência de agentes etiológicos segundo evolução clínica, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)	37
Tabela 15 – Número e porcentagem de resistência a antimicrobianos de cocos Gram positivos isolados de amostras de LCE, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=55)	38
Tabela 16 – Número e porcentagem de resistência a antimicrobianos de bacilos Gram negativos isolados de amostras de LCE, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=26)	38
Tabela 17 – Número e frequência de casos de meningite bacteriana confirmados por etiologia segundo ano de notificação em Campo Grande-MS, 2005-2008 (n=297)	42

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCG	Associação Beneficente de Campo Grande
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i> – Infusão de Cérebro e Coração
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CTI	Centro de Terapia Intensiva
GLIC	Glicorraquia
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HRMS	Hospital Regional de Mato Grosso do Sul
Lacen	Laboratório Central de Saúde Pública
LCE	Líquido Cérebro-espinhal
NHU	Núcleo de Hospital Universitário
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PMN	Leucócitos Polimorfonucleares
PS	Pronto-Socorro
PTN	Proteinorraquia
RN	Recém-natos
SCN	<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativa
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
VRE	<i>Enterococcus</i> Resistente à Vancomicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo geral	21
3.2 Objetivos específicos	21
4 METODOLOGIA	22
4.1 Tipo de estudo	22
4.2 Sujeitos e locais de estudo	22
4.3 Variáveis e forma de coleta de dados	23
4.4 Organização e análise dos dados	25
4.5 Considerações éticas	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICE A – FORMULÁRIO COLETA DE DADOS	68
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA	69

1 INTRODUÇÃO

O termo meningite refere-se a um processo inflamatório das meninges, de origem infecciosa ou não infecciosa, caracterizado por quadro clínico compatível e alteração no exame quimiocitológico do líquido cérebro-espinhal (LCE), com aumento da celularidade e alterações bioquímicas (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS, 2005; DAVENPORT et al., 2007; FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992; MANI et al., 2007; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

As meningites têm distribuição mundial e sua expressão epidemiológica depende de fatores como agente infeccioso, características socioeconômicas e condições ambientais. Do ponto de vista da saúde pública, as de origem infecciosa são as mais importantes pelo potencial de produzir surtos (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992; MANI *et al.*, 2007).

No Brasil, à semelhança de outros países em desenvolvimento, a meningite bacteriana ocorre com grande frequência e atinge em maior número crianças de menos idade. O grupo de menores de cinco anos é o mais vulnerável, especialmente aqueles abaixo de um ano. Os neonatos raramente adoecem, em virtude da proteção conferida pelos anticorpos maternos, sendo que esta imunidade vai declinando até os três meses de idade, com o conseqüente aumento da susceptibilidade (BRASIL, 2007a; MANTESE *et al.*, 2002).

As meningites bacterianas representam um importante desafio em saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, pois apesar da antibioticoterapia eficaz, estão potencialmente associadas com altas taxas de complicações agudas, expressiva morbimortalidade e graves seqüelas. Anualmente, estima-se que ocorram no mundo mais de um milhão de casos e 200 mil óbitos relacionados às meningites bacterianas (CARVALHANAS, 2005; DAVENPORT *et al.*, 2007; MANI *et al.*, 2007; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

Na maioria das vezes, o quadro clínico de meningite bacteriana é grave e casos fulminantes podem ocorrer. O diagnóstico etiológico dos casos suspeitos de meningite é de extrema importância não só para o tratamento específico do paciente, mas também para a vigilância epidemiológica, tanto na situação endêmica da doença quanto em situações de surto (BRASIL, 2007a; FOCACCIA, 2005; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003).

Após a hospitalização dos casos suspeitos, recomenda-se a coleta imediata de LCE e de sangue para a identificação do patógeno e a instituição de antibioticoterapia adequada de modo a reduzir a letalidade da doença, uma vez que o prognóstico está relacionado a vários fatores, tais como: condições clínicas, faixa etária e agente etiológico (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992; MANI *et al.*, 2007).

O diagnóstico das meningites pode ser fundamentado na avaliação dos parâmetros liquóricos, incluindo: contagem global e diferencial de leucócitos no LCE, dosagens de glicose e proteína, exames microbiológicos e imunológicos (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

Entretanto, esse diagnóstico nem sempre pode ser facilmente estabelecido. Surinder, Bineeta e Megha (2007) sugerem que a incapacidade de se estabelecer um diagnóstico etiológico definitivo pode ser atribuída a vários fatores como a necessidade de melhoria na estrutura e nos procedimentos laboratoriais, o adequado armazenamento e transporte das amostras de LCE, volume de amostra puncionada e o uso prévio de antimicrobianos.

O Ministério da Saúde, através da Secretaria de Vigilância em Saúde, publicou a portaria SVS/MS nº. 5 de 21 de fevereiro de 2006 com a Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, ratificando a necessidade de monitoramento e notificação imediata dos casos de meningites atendidos, permitindo a tomada de medidas assistenciais e de controle imediatas quando necessário.

A dimensão do problema das meningites pode ser melhor esclarecida com a realização de levantamentos que estudem incidência, agentes etiológicos e grau de resistência *in vitro* dos patógenos a elas relacionados, com a finalidade de monitorar as mudanças epidemiológicas durante os anos (TIQUE *et al.*, 2006).

Em recente levantamento realizado pela equipe do Serviço Hospitalar de Vigilância Epidemiológica no Núcleo de Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (SHE/NHU/UFMS), baseado em relatório de notificação de meningites nesse hospital, constatou-se que no período de 2005 a 2007 foram notificados 67 casos de meningite. Os critérios utilizados para confirmação dos casos foram: clínico (22; 32,84%), cultura (6; 8,96%), quimiofisiológico (2; 2,98%), outras técnicas (2; 2,98%) e látex (1; 1,49%). Digna de nota foi a observação de que a maioria dos casos (34; 50,75%), não teve critério

definido para confirmação etiológica das meningites. No Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS) e na Associação Beneficente de Campo Grande – Santa Casa a situação não é diferente, havendo dificuldades no fechamento dos casos e, conseqüentemente, falhas nas notificações e na investigação epidemiológica.

Assim, de uma maneira geral, existem problemas com as notificações realizadas devido à dificuldade em se estabelecer critérios laboratoriais rápidos para definição e encerramento dos casos. Além disso, há necessidade de se conhecer o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos para orientar a terapêutica, de modo que ela possa ser instituída de forma mais direcionada e menos empírica.

Em Mato Grosso do Sul, dados sobre meningite bacteriana são escassos e alguns questionamentos a cerca da magnitude das meningites bacterianas em Mato Grosso do Sul podem ser realizados, tais como a prevalência dos agentes de meningite bacteriana e o perfil de susceptibilidade dos isolados, os dados possivelmente subestimados notificados ao Sinan com elevado índice de meningites não-especificadas e a ausência de publicações a respeito do tema em MS.

Em recente levantamento de publicações realizado utilizando o *ISI Web of Knowledge – Web of Science* (“meningitis” e “Mato Grosso do Sul”), não foram encontradas publicações sobre meningites bacterianas em Mato Grosso do Sul. Baseado na escassez de levantamentos estatísticos e considerando a precariedade das notificações realizadas em nossa região, esse trabalho se faz relevante porque propiciou a caracterização laboratorial dos casos de meningite atendidos nos três maiores hospitais do estado.

A análise dos parâmetros líquóricos, a identificação dos microrganismos e a determinação do perfil de susceptibilidade, avaliados neste trabalho, servirão de subsídio para melhor conhecimento dos aspectos laboratoriais e epidemiológicos envolvidos nas meningites, contribuindo para que haja melhor prognóstico da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O sistema nervoso central (SNC) é composto pelo cérebro e pela medula espinhal e desempenha papel vital e sumamente importante nos processos regulatórios do organismo. Possui dois tipos de proteção: uma externa, constituída pelos ossos cranianos e espinha dorsal, e outra interna, formada de membranas chamadas meninges. O líquido cérebro-espinhal (LCE) envolve o cérebro e a medula espinhal, proporcionando um efeito flutuante da massa encefálica, reduzindo significativamente seu peso e funcionando como uma barreira mecânica que amortece traumas, tanto ao cérebro quanto à medula espinhal. Além disso, o LCE transporta metabólitos essenciais para os tecidos neurais, remove resíduos e auxilia o cérebro a monitorar as mudanças no ambiente interno (BAETHGEN; SILVA, 2006; GRAY; FEDORKO, 1992; GUYTON, 1988; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996).

O SNC pode ser infectado por microrganismos de várias formas, mas existem quatro vias principais de entrada: disseminação hematogênica para o espaço subaracnóide (via mais comum); disseminação direta através do sítio infectado (ocorre, ocasionalmente, através de otite média, sinusite e mastoidite); defeitos anatômicos das estruturas do SNC (resultantes de cirurgia, traumas ou anormalidades congênitas) ou, ainda, disseminação direta intraneural (via menos comum causada por alguns tipos de vírus que transitam ao longo de nervos sensoriais periféricos) (BAETHGEN; SILVA, 2006; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; FOCCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996).

A implantação direta dos microrganismos é quase invariavelmente traumática, ou algumas vezes iatrogênica, como aqueles introduzidos com uma agulha de punção lombar (BAETHGEN; SILVA, 2006; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; FOCCACCIA, 2005; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996).

A extensão local pode ocorrer de modo secundário a uma infecção estabelecida em um seio aéreo (mais amiúde o mastóideo ou o frontal), um dente infectado ou um sítio cirúrgico no crânio ou na coluna vertebral gerando osteomielite, erosão óssea e propagação da infecção para dentro do SNC (BAETHGEN; SILVA, 2006; FOCCACCIA, 2005; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996).

O sistema nervoso periférico pode ser uma via de infecção para o SNC, como acontece com determinados vírus (como raiva e herpes simplex). O

comprometimento do tecido nervoso pode ser a consequência da lesão direta de neurônios ou da glia pelo organismo, toxinas microbianas, efeitos da resposta inflamatória ou lesão mediada pelo sistema imune (BAETHGEN; SILVA, 2006; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996).

A meningite pode ser causada por diversos agentes infecciosos, como bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos; e agentes não infecciosos, como traumatismos. As meningites de origem infecciosa, principalmente as causadas por bactérias e vírus, são as mais importantes do ponto de vista da saúde pública, pela magnitude de sua ocorrência e potencial de produzirem surtos (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992).

Baethgen e Silva (2006) consideram que, baseado na resposta imune do hospedeiro ao microrganismo invasor, a meningite infecciosa pode ser dividida em duas categorias: meningite piogênica (usualmente bacteriana) e meningite asséptica (usualmente viral).

A meningite bacteriana é a mais comum e importante infecção do sistema nervoso central, podendo evoluir rapidamente, e resultar em morte ou permanentes seqüelas. O rápido diagnóstico e a intervenção terapêutica adequada permitem a sobrevivência, entretanto seqüelas neurológicas acompanham um terço dos sobreviventes (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS, 2005; DAVENPORT *et al.*, 2007; GRAY; FEDORKO, 1992; MANI *et al.*, 2007; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

As variações epidemiológicas das meningites dependem de fatores como o agente infeccioso, existência de aglomerados populacionais, características socioeconômicas e condições ambientais. Em países tropicais as condições geoclimáticas favorecem a presença de meningites, que podem se apresentar como casos esporádicos ou picos epidêmicos. De modo geral, a sazonalidade da doença caracteriza-se pelo predomínio das meningites bacterianas no inverno e das meningites virais no verão (BRASIL, 2007a; TIQUE *et al.*, 2006).

A infecção do tipo piogênica caracteriza-se pelo aumento rápido de leucócitos polimorfonucleares e a elevação de proteínas no LCE, de modo que esse se torna turvo (purulento). Os microrganismos invasores induzem eventos inflamatórios graves, podendo resultar em danos cerebrais, retardo mental e morte rápida do paciente. Organismos de crescimento lento induzem alterações menos dramáticas,

como observado nos casos de meningite fúngica ou tuberculosa (BAETHGEN; SILVA, 2006).

Focaccia (2005) e Robbins, Cotran e Kumar (1996) relatam que o paciente com meningite piogênica aguda apresenta sinais e sintomas gerais de infecção, comuns às doenças infecciosas agudas e graves, com sinais e sintomas adicionais de irritação meníngea, acompanhados de alterações quimiohistológicas no LCE.

Na maioria das vezes, o quadro clínico de meningite bacteriana é grave e caracteriza-se por febre, cefaléia intensa, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confusão mental. No curso da doença podem surgir delírio e coma. Dependendo do grau de comprometimento encefálico, o paciente poderá também apresentar convulsões, paralisias, tremores, transtornos pupilares, hipoacusia, ptose palpebral e nistagmo. Casos fulminantes com sinais de choque também podem ocorrer. Aliado a isso, tem-se as complicações como perda da audição, distúrbio de linguagem, retardo mental, anormalidade motora e distúrbios visuais (BRASIL, 2007a; FOCACCIA, 2005; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008).

A etiologia das meningites bacterianas varia segundo a idade dos pacientes. Em neonatos, os patógenos mais freqüentes são oriundos da microbiota materna e do ambiente a que se expõe a criança: *Listeria monocytogenes*, bacilos gram-negativos (principalmente *Escherichia coli*) e estreptococos β -hemolítico do grupo B. Entre o primeiro e o terceiro mês de vida, são freqüentes tanto bactérias do período neonatal quanto *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. A partir do terceiro mês até os cinco anos, os mais freqüentes são *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*. Em crianças maiores de cinco anos, adolescentes e adultos jovens, os agentes mais comuns são *N. meningitidis* e *S. pneumoniae*; e no idoso *S. pneumoniae* e *L. monocytogenes* (CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; DAVENPORT *et al.*, 2007; FOCACCIA, 2005; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008).

O principal reservatório desses agentes bacterianos é o homem, sendo que aproximadamente 10% da população pode ser de portadores assintomáticos. Em geral, a transmissão é de pessoa a pessoa, através das vias respiratórias, por gotículas e secreções da nasofaringe, havendo necessidade de contato íntimo ou contato direto com as secreções respiratórias do paciente (BRASIL, 2007a).

Em geral, as infecções causadas pelas bactérias *N. meningitidis*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae* podem limitar-se à nasofaringe ou evoluir para

septicemia ou meningite. O período de incubação da doença varia de 2 a 10 dias; mas em média, é de 3 a 4 dias. Pode haver alguma variação em função do agente etiológico responsável. O período de transmissibilidade é variável, dependendo do agente infeccioso e da instituição do diagnóstico e tratamento precoces. No caso da doença meningocócica, a transmissibilidade persiste até que o meningococo desapareça da nasofaringe, geralmente após 24 horas de antibioticoterapia (BRASIL, 2007a; FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992;).

A presença de alguns sinais clínicos pode sugerir a suspeita etiológica. É o caso da *N. meningitidis*, uma das principais bactérias causadoras de meningite, que, em alguns casos, pode ser responsável por quadro de meningococemia com ou sem meningite, caracterizada por um exantema (“rash”) nas extremidades do corpo, que se inicia eritematoso e macular e evolui rapidamente para petequial. A infecção pela *N. meningitidis* pode provocar meningite, meningococemia ou as duas formas clínicas associadas (meningite meningocócica com meningococemia), ao que se denomina doença meningocócica. Tem distribuição mundial e potencial de ocasionar epidemias (BRASIL, 2007a; STELLA-SILVA; OLIVEIRA; MARZOCHI, 2007).

Até 1999, meningites causadas pelo *H. influenzae* do tipo b (Hib) representavam a segunda causa de meningite bacteriana. Após a introdução da vacina conjugada contra a Hib, houve diminuição na incidência das doenças invasivas e uma redução de quase 90% na incidência de meningites por este agente, e a segunda maior causa de meningites bacterianas passou a ser representada pelo *S. pneumoniae* (ASTURIAS *et al.*, 2003; BRASIL, 2007a).

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2007b), no período de 2001-2006 foram documentados 39.323 casos de meningite bacteriana no Brasil. Segundo o agente etiológico, 19,84% (7800) dos casos foram confirmados para *S. pneumoniae*, 17,9% (7039) para *N. meningitidis* e 2,98% (1170) para *H. influenzae*.

Particularmente, a vigilância da doença meningocócica, é de grande importância para a saúde pública em virtude de sua magnitude e gravidade, bem como do potencial de causar epidemias (BRASIL, 2007a). Dados do SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2007c) mostram que no período de 2001-2006 foram notificados 21.544 casos de doença meningocócica, sendo a Região Centro-Oeste responsável por 4,16% (896) das notificações e o Estado de Mato Grosso do Sul por 0,3% (65) das notificações. A mortalidade associada no mesmo período foi de 19,63% (4.229). Na

Região Centro-Oeste, a mortalidade registrada foi de 21,32% (191) e no Estado de Mato Grosso do Sul foi de 26,15% (17).

Apesar dos esforços, meningite bacteriana continua tendo uma importante mortalidade entre as crianças, principalmente quando causadas por *S. pneumoniae* (MANTESE *et al.*, 2002). Segundo Davenport *et al.* (2007), crianças com meningite bacteriana por *S. pneumoniae* apresentam maior número de complicações neurológicas agudas que as observadas com outros microrganismos.

É consenso que a hospitalização imediata dos casos suspeitos e a coleta de LCE e de sangue para a correta identificação do patógeno infectante, permite a implementação precoce da antibioticoterapia adequada e reduz significativamente a letalidade da doença. Vale lembrar que o prognóstico está relacionado a vários fatores, tais como agente etiológico, condições clínicas e a faixa etária do paciente (BRASIL, 2007a; MANTESE *et al.*, 2002; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

Embora a análise do LCE e a cultura sejam consideradas métodos decisivos para a confirmação laboratorial das meningites, algumas situações como hipotensão, dificuldade respiratória, hipertensão intracraniana, crises convulsivas recentes ou prolongadas, distúrbios de coagulação e infecção no local da punção, contraindicam a punção líquórica e o diagnóstico etiológico necessita de recursos adicionais, tais como hemocultura e diagnóstico por imagem. Dados da literatura indicam que a realização do procedimento de punção tem reduzido nos últimos anos, primariamente pelo receio de que o procedimento possa precipitar herniação cerebral (FARIA; FARHAT, 1999; KNEEN; SOLOMON; APPLETON, 2002; RIORDAN; CANT, 2002; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008).

Em se tratando de parâmetros líquóricos, segundo Matos *et al.* (2006), o diagnóstico das meningites pode ser fundamentado na contagem de leucócitos no LCE. Entretanto, apesar de não ser freqüente, podem ocorrer casos de meningites sem aumento de celularidade mas com microrganismos presentes no líquido. Essa situação pode ocorrer em casos de meningite em imunodeprimidos, casos de meningococemia fulminante e meningites de repetição por pneumococo (MANI *et al.*, 2007; SÃO PAULO, 2003; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008).

A detecção de antígenos bacterianos solúveis no LCE é considerada uma ferramenta rápida e extremamente útil para o diagnóstico laboratorial, com nítidas vantagens clínicas, boa sensibilidade e especificidade, rapidez na realização e

liberação dos resultados e, por prescindir da presença da bactéria viável, pode permanecer positiva por dias após o início da antibioticoterapia prévia eficaz (BRASIL, 2007a; LANDGRAF; ALKMIN; VIEIRA, 1995; MANI *et al.*, 2007; MANTESE *et al.*, 2002; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

Hemocultura e cultura de líquido são importantes recursos laboratoriais para o diagnóstico etiológico das meningites (MANTESE *et al.*, 2002). A cultura (padrão ouro) é um exame com alto grau de especificidade e pode conduzir ao esclarecimento do agente etiológico ao nível de espécie, mesmo havendo um pequeno número de microrganismos, possibilitando ainda a realização de testes de susceptibilidade aos antimicrobianos (BRASIL, 2007a; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003).

O conhecimento do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos permite monitorar o surgimento de resistência microbiana, considerada hoje um desafio global e que resulta em aumento da morbi-mortalidade da população, do tempo de internação e do custo de tratamento. As taxas de resistência antimicrobiana variam de acordo com a população estudada, mas o principal fator que eleva os níveis de resistência é o uso empírico e abusivo dos antimicrobianos (BRASIL, 2007a; ROSSONI *et al.*, 2008).

Nesse sentido, a Anvisa instituiu a necessidade do monitoramento do perfil de sensibilidade dos principais patógenos e o incentivo ao uso racional de antimicrobianos como medida para o controle da resistência microbiana. Em cooperação com a OPAS, desenvolveu o projeto de monitoramento e prevenção da resistência microbiana em serviços de saúde, que engloba bactérias e leveduras de interesse médico (BRASIL, 2006a). A Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana (Rede RM) é composta por instituições sentinelas, entre as quais o Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (NHU/UFMS), que participam através da capacitação técnica e análises de controle de qualidade dos Laboratórios de Microbiologia e sistematização das informações das comissões de controle de infecções hospitalares (CCIH).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os parâmetros liquóricos utilizados no diagnóstico de meningites bacterianas em três hospitais de grande porte de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, no período de 2005 a 2008.

3.2 Objetivos específicos

Para a consecução do objetivo geral foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- a) estimar a frequência de alterações quimio citológicas e microbiológicas sugestivas de meningite bacteriana na análise de LCE de pacientes atendidos no período proposto;
- b) descrever características demográficas e evolução dos pacientes;
- c) analisar o desempenho dos parâmetros liquóricos na elucidação e confirmação diagnóstica;
- d) correlacionar as características demográficas, os resultados de exames quimio citológicos e a etiologia com a evolução dos casos;
- e) avaliar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos agentes isolados.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Estudo quantitativo, retrospectivo, do tipo analítico e seccional, por meio de levantamento de dados secundários de resultados de análises quimiocitológicas e microbiológicas de amostras de líquido cérebro-espinhal.

4.2 Sujeitos e locais de estudo

Foram incluídos no estudo os pacientes atendidos com suspeita clínica de meningite e que foram submetidos à punção lombar no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina Doutor Hélio Mandetta da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, na Associação Beneficente de Campo Grande – Santa Casa e no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul “Rosa Pedrossian”, em Campo Grande – MS, no período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2008.

O Hospital Universitário “Maria Aparecida Pedrossian” da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, inaugurado em 1970, é conhecido como Núcleo Hospital Universitário (NHU/UFMS). Trata-se de um hospital geral de média complexidade, com 256 leitos, credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e centro de referência estadual e regional para diversas especialidades médicas (BRASIL, 2008a).

A Associação Beneficente de Campo Grande – Santa Casa, inaugurada em 1928, é a quarta maior Santa Casa do Brasil. Trata-se de um hospital geral de alta complexidade, com 833 leitos, beneficente, credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), centro de referência estadual e regional nas diversas especialidades clínicas e cirúrgicas, e referência em Neurologia no estado de Mato Grosso do Sul. Constitui-se em um importante núcleo de atendimento regional, atendendo também pacientes do Mato Grosso, Acre e Rondônia, assim como Paraguai e Bolívia (BRASIL, 2008b).

O Hospital Regional de Mato Grosso do Sul “Rosa Pedrossian” (HRMS), inaugurado em 1997. Trata-se de um hospital geral de média e alta complexidade, com 321 leitos, credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), centro de

referência estadual e regional em diversas especialidades clínicas e cirúrgicas (BRASIL, 2008c).

4.3 Variáveis e forma de coleta de dados

O estudo foi iniciado com a coleta de todos os resultados laboratoriais disponíveis de exames quimio-citológicos (glicorraquia, proteinorraquia, citologia e citometria), microbiológicos (bacterioscopia e cultura) e imunológicos (látex) de líquido cérebro-espinhal, realizados no período 2005-2008, nos três hospitais, mediante consulta aos livros de registros e nos sistemas informatizados de bancos de dados de cada instituição. Foi selecionada somente a primeira amostra de LCE de cada paciente.

Foram consideradas alterações do LCE sugestivas de meningite bacteriana: aumento de celularidade global com predomínio de polimorfonucleares ($\geq 50\%$) ou bacterioscopia positiva e/ou cultura positiva (BRASIL, 1998; DICKINSON e PEREZ, 2005; HUTTUNEN *et al.*, 2009). Na figura 1, estão as principais características e os valores de referência encontrados no LCE em condições não patológicas (BRASIL, 1998). A partir desses resultados com perfil citológico sugestivo, analisaram-se os parâmetros bioquímicos, microbiológicos e imunológicos disponíveis objetivando verificar o desempenho destes na confirmação da suspeita clínica e a evolução do paciente.

Figura 1 – Principais características e valores normalmente encontrados no LCE

CARACTERÍSTICAS / ELEMENTOS	RECÉM-NASCIDOS	CRIANÇAS >3 MESES E ADULTOS
Aspecto	Límpido ou ligeiramente turvo	Límpido
Cor	Incolor ou xantocrômico	Incolor
N.º de leucócitos/mm ³	0 – 15	0 – 4
Proteínas totais (mg/dL)	33 - 119	15 – 50
Glicose (mg/dL)	42 – 78	45 – 100

Fonte: BRASIL, 1998.

Também foram verificadas variáveis demográficas (sexo e idade) e a inter-relação entre elas, além da evolução do paciente e encerramento do caso. Em

relação à idade, os pacientes foram divididos em pediátricos (0 a 12 anos) e adultos (acima de 12 anos) e reagrupados em 6 faixas etárias: 0 – 28 dias, 29 dias – ≤3 meses, >3 meses – ≤5 anos, >5 – ≤12 anos, >12 – ≤65 anos e >65 anos.

Os dados demográficos e de evolução foram obtidos através do sistema de internação na Santa Casa e no HRMS; no NHU/UFMS mediante consulta aos prontuários.

Nas três instituições hospitalares a avaliação da citometria global de leucócitos no LCE foi realizada através de contagem manual da amostra não diluída em câmara de Fuchs-Rosenthal e a citologia diferencial avaliada através de microscopia óptica utilizando esfregaços preparados com sedimento do LCE pós-centrifugação corados com coloração panótica (SMITH; KJELDSBERG, 1999).

As dosagens bioquímicas de glicorraquia (método hexoquinase) e proteiorraquia (método vermelho piragolol-molibdato) foram realizadas segundo metodologia automatizada Dimension AR (Dade Behring®).

Os laboratórios de microbiologia dos três hospitais realizavam as rotinas de identificação e os testes de susceptibilidade aos antimicrobianos de forma manual. A bacterioscopia era realizada segundo método de Gram. As amostras de LCE eram semeadas em ágar chocolate (Merck®) e caldo BHI (Merck®) e incubadas em estufa 35°C (\pm 2°C) em tensão de CO₂ por até 72 horas para avaliação de crescimento bacteriano. A identificação dos isolados era realizada por meio de provas manuais convencionais conforme recomendação ANVISA (BRASIL, 2006b). O teste de susceptibilidade aos antimicrobianos era realizado por método de disco-difusão (CLSI, 2006a) e os resultados interpretados conforme critérios sugeridos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e descritos nos documentos M100-S15, S-16, S-17 e S-18 de 2005-2008 (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2005; *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2006b; *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2007; *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2008).

O perfil de susceptibilidade foi analisado para os antimicrobianos sugeridos para tratamento de meningites bacterianas (BRASIL, 2007a). Assim, o padrão de susceptibilidade para enterobactérias foi avaliado frente a ceftriaxona, amicacina e carbapenêmicos (imipenem e meropenem), e para os não-fermentadores como *Pseudomonas* spp e *Acinetobacter* spp, ceftazidima, amicacina e carbapenêmicos. Entre os cocos Gram positivos, para *Staphylococcus* spp foi avaliado o perfil de

susceptibilidade frente a oxacilina e a vancomicina; para *Enterococcus* spp a vancomicina e a ampicilina, e os isolados de *Streptococcus pneumoniae* foram avaliados frente à penicilina.

O teste de aglutinação em partículas de látex era realizado no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Mato Grosso do Sul (LACEN-MS) conforme metodologia Wellcogen[®] Bacterial Antigen Kit Rapid (Oxoid[®]).

4.4 Organização e análise dos dados

Os dados demográficos e laboratoriais obtidos foram tabulados em planilha no software Excel[®] 2007 (MICROSOFT, 2007) (Apêndice A) e analisados em software Epi-info[®] 3.5.1 (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008).

Utilizou-se, ainda, o BioEstat[®] versão 4.0 (AYRES *et al.*, 2005) para análise das medianas das variáveis laboratoriais.

A associação entre a evolução dos pacientes e as variáveis instituição de atendimento, sexo, faixa etária, setor de internação, bacterioscopia, resultado da cultura e agente etiológico, foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado. Já a comparação entre os pacientes que receberam alta e aqueles que vieram a óbito, em relação aos parâmetros quimiofisiológicos, foi realizada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas (SHOTT, 1990). A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SigmaStat[®], versão 2.0 (THOMAS; KREBS, 1997), considerando um nível de significância de 5%.

4.5 Considerações éticas

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e aprovado sob o protocolo de N.º 1356/09 (anexo A).

5 RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2008, foram realizadas 3.368 análises quimiocitológicas e microbiológicas em amostras de líquido cérebro-espinhal (LCE), de pacientes (pediátricos e adultos) com suspeita de meningite, atendidos no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina Doutor Hélio Mandetta da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (NHU/UFMS) (907; 26,9%), no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul “Rosa Pedrossian” (HRMS) (818; 24,3%) e na Associação Beneficente de Campo Grande – Santa Casa (1643; 48,8%), em Campo Grande – MS. Entre todos os resultados de amostras de LCE analisados, 11,0% (354/3.368) tiveram alterações quimiocitológicas e/ou microbiológicas sugestivas de meningite bacteriana.

Na tabela 1 observa-se a distribuição dos resultados de exames de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana, analisadas no decorrer dos quatro anos de estudo, por instituição hospitalar. Dos 354 resultados de LCE incluídos no presente estudo, 72,3% (256/354) foram provenientes de pacientes atendidos na Santa Casa, 21,2% (75/354) no HRMS e 6,5% (23/354) no NHU/UFMS.

Tabela 1 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo a instituição hospitalar e o ano de atendimento, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Local	Ano								Total	
	2005		2006		2007		2008			
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Santa Casa	60	77,9	62	68,9	79	75,2	55	67,1	256	72,3
HRMS	12	15,6	16	17,8	22	21,0	25	30,5	75	21,2
NHU/UFMS	5	6,5	12	13,3	4	3,8	2	2,4	23	6,5
Total	77	21,8	90	25,4	105	29,7	82	23,2	354	100,0

HRMS = Hospital Regional de Mato Grosso do Sul; NHU/UFMS = Núcleo de Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Os métodos diagnósticos disponíveis na rotina dos três hospitais permitiram a identificação do agente etiológico em 26,6% (94/354) dos casos. Em 73,4% (260/354) o agente não foi identificado, sendo o diagnóstico presuntivo de meningite bacteriana substanciado por alterações de celularidade e dosagens bioquímicas.

Quanto à etiologia, houve predomínio de bactérias Gram positivas (58,5%; 55/94), principalmente *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e em relação às bactérias Gram negativas, predomínio de *Neisseria meningitidis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Na tabela 2 observa-se a frequência dos agentes etiológicos de meningites bacterianas diagnosticadas por critérios laboratoriais a partir de amostras de LCE, provenientes dos pacientes internados nas três instituições hospitalares.

Tabela 2 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana por agente etiológico, NHU/UFMS, HRMS e Santa Casa, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Agentes	N.º	%
Gram positivos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45	12,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1,4
<i>Staphylococcus Coagulase Negativa</i>	4	1,1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,3
Gram negativos		
<i>Neisseria meningitidis</i>	13	3,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	2,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	1,7
<i>Escherichia coli</i>	5	1,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0,8
<i>Edwardsiella spp</i>	1	0,3
<i>Enterobacter spp</i>	1	0,3
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0,3
<i>Salmonella Enteritidis</i>	1	0,3
Não especificado	260	73,4
Total	354	100,0

Em um caso de meningite bacteriana em paciente pediátrico atendido no NHU/UFMS foi isolado *Salmonella enteritidis*, e em outro caso de paciente pediátrico atendido na Santa Casa foi isolado *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina.

Considerando os dados demográficos, dos 354 pacientes com meningite incluídos no estudo, 63,0% (223/354) eram do sexo masculino e 37,0% (131/354) do sexo feminino. Pacientes pediátricos corresponderam a 37,3% (132/354) e adultos 62,7% (222/354). A idade dos pacientes no período da coleta do LCE variou de 1 dia a 87 anos. Entre os pacientes pediátricos, a mediana das idades foi de 5 anos e entre os adultos 39 anos.

Na tabela 3 observa-se o predomínio de casos registrados em duas das faixas etárias: >3 meses a ≤5 anos (70; 19,8%) e >12 a ≤65 anos (196; 55,4%). Entre os RN (0 a 28 dias), os agentes etiológicos mais frequentes foram as enterobactérias (2 isolados de *Escherichia coli* e 1 isolado de *Klebsiella pneumoniae*). Os casos de meningite por *Neisseria meningitidis* predominaram entre os escolares (>5 anos a ≤12 anos). Nas demais faixas etárias, o agente etiológico mais isolado foi *Streptococcus pneumoniae*.

Tabela 3 – Número e porcentagem de casos de meningite bacteriana por critérios laboratoriais segundo agente etiológico e faixa etária, NHU/UFMS, HRMS e Santa Casa, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Agente	N.º	Faixa etária					
		0 a 28 dias	29 dias a ≤3 meses	>3 meses a ≤5 anos	>5 anos a ≤12 anos	>12 a ≤65 anos	>65 anos
<i>S. pneumoniae</i>	45	7,1 (1)	9,1 (1)	21,5 (15)	10,8 (4)	10,7 (21)	11,5 (3)
<i>N. meningitidis</i>	13	-	-	7,1 (5)	13,5 (5)	1,5 (3)	-
Enterobactérias	11	21,4 (3)	9,1 (1)	1,4 (1)	-	3,1 (6)	-
<i>Staphylococcus</i> spp	9	-	-	2,9 (2)	2,7 (1)	3,1 (6)	-
<i>A. baumannii</i>	8	-	-	-	-	4,0 (8)	-
<i>Pseudomonas</i> spp	7	-	9,1 (1)	-	-	2,6 (5)	3,9 (1)
<i>E. faecium</i>	1	-	-	1,4 (1)	-	-	-
Não especificado	260	71,5 (10)	72,7 (8)	65,7 (46)	73,0 (27)	75,0 (147)	84,6 (22)
Total	354	4,0 (14)	3,1 (11)	19,8 (70)	10,4 (37)	55,4 (196)	7,3 (26)

Por ocasião do diagnóstico da meningite, 49,4% (175/354) dos pacientes estavam hospitalizados no pronto-socorro (PS), 25,7% (91/354) nas enfermarias e 24,9% (88/354) nos centros de terapia intensiva (CTI). Dos 354 casos investigados, 25,1% (89/354) evoluíram a óbito e 74,9% (265/354) para a cura.

A análise geral das características demográficas e a evolução dos pacientes com alterações sugestivas de meningite bacteriana por setor de internação mostrou que houve associação estatisticamente significativa entre sexo ($p=0,017$), idade ($p<0,001$) e setor de internação ($p<0,001$) com a letalidade dos casos, conforme pode ser observado na tabela 4.

Tabela 4 – Características demográficas segundo evolução dos pacientes, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Características demográficas	Total		p
	Alta % (N.º)	Óbito % (N.º)	
Sexo			
Feminino (N.º = 131)	82,4 (108)	17,6 (23)	0,017
Masculino (N.º = 223)	70,4 (157)	29,6 (66)	
Faixa etária			
0 – 28 dias (N.º = 14)	85,7 (12)	14,3 (2)	< 0,001
29 dias – ≤3 meses (N.º = 11)	72,7 (8)	27,3 (3)	
>3 meses – ≤5 anos (N.º = 70)	81,4 (57)	18,6 (13)	
>6 – ≤12 anos (N.º = 37)	91,9 (34)	8,1 (3)	
>12 – ≤65 anos (N.º = 196)	70,9 (139)	29,1 (57)	
>65 anos (N.º = 26)	57,7 (15)	42,3 (11)	
Setor de internação			
CTI (N.º = 88)	58,0 (51)	42,0 (37)	< 0,001
ENF (N.º = 91)	75,8 (69)	24,2 (22)	
PS (N.º = 175)	82,9 (145)	17,1 (30)	

O predomínio de pacientes do sexo masculino foi comum a todas as instituições (Santa Casa – 65,2%; NHU/UFMS – 60,9%; HRMS – 56,0%), assim como a letalidade associada ao sexo masculino estatisticamente significativa. As faixas etárias mais acometidas foram a de lactentes, pré-escolares, adultos jovens e adultos, e em menor intensidade a de RN, escolares e idosos.

O teste z revelou que as meningites diagnosticadas em pacientes internados nos CTI (88; 24,9%) tiveram evolução mais desfavorável, com letalidade de 42% (37/188) do que naqueles internados nos PS (175; 49,4% – $p < 0,001$) e nas enfermarias (91; 25,7% – $p = 0,018$), que tiveram letalidade de 17,1% (30/175) e 24,2% (22/91), respectivamente.

Na tabela 5 observa-se que não houve associação estatisticamente significativa entre a instituição de atendimento e a evolução dos casos ($p=0,153$).

Tabela 5 – Número e porcentagem de casos de meningite bacteriana por critérios laboratoriais segundo a instituição hospitalar e a evolução clínica, NHU/UFMS, HRMS e Santa Casa, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Instituição	Evolução				p
	Alta		Óbito		
	N.º	%	N.º	%	
Santa Casa (n=256)	185	72,3	71	27,7	0,153
HRMS (n=75)	60	80,0	15	20,0	
NHU/UFMS (n=23)	20	87,0	3	13,0	
Total	265	74,9	89	25,1	

A avaliação dos resultados de exames quimiocitológicos mostrou que a variação na citometria global de leucócitos foi de 3 a 34.800/mm³, com média de 1.763/mm³ e mediana de 305/mm³.

A proteinorraquia variou de 8 a 3.325mg/dL, com média de 309mg/dL e mediana de 171mg/dL, e a glicorraquia, variou de 1,0 a 288,0 mg/dL, com média de 48,2mg/dL e mediana de 47,0mg/dL.

Na tabela 6 observa-se a relação entre os parâmetros quimiocitológicos encontrados no LCE e a evolução dos pacientes. Analisando-se a mediana da contagem global de leucócitos, o predomínio de polimorfonucleares, a mediana da

glicorraquia e a da proteinorraquia, verifica-se associação estatisticamente significativa entre o predomínio de polimorfonucleares ($p=0,038$) e a elevação da proteinorraquia ($p<0,001$) com a letalidade.

Tabela 6 – Mediana e faixa de variação de parâmetros quimiocitológicos liquóricos segundo evolução clínica, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Parâmetros quimiocitológicos	Evolução		<i>p</i>
	Alta <i>m_d</i>	Óbito <i>m_d</i>	
Leucócitos (/mm ³)	300 (3 – 30.293)	353 (6 – 34.800)	0,883
Polimorfonucleares (%)	78 (50 – 100)	84 (51 – 100)	0,038
Glicorraquia (mg/dL)	49 (1 – 185)	34 (1 – 288)	0,176
Proteinorraquia (mg/dL)	142 (8 – 2.900)	264 (25 – 3.325)	< 0,001

Na tabela 7 observa-se que as amostras de LCE das quais foram isoladas bactérias Gram negativas, como *A. baumannii* e *N. meningitidis*, apresentaram contagem global de leucócitos maior do que bactérias Gram positivas, como *Staphylococcus* spp e *Streptococcus pneumoniae*. O predomínio de polimorfonucleares e os níveis de proteínas foram semelhantes entre os agentes Gram positivos e Gram negativos. Os níveis mais baixos de glicorraquia foram observados quando o agente era *Neisseria meningitidis* e enterobactérias, seguido por *Streptococcus pneumoniae*.

Tabela 7 – Mediana e faixa de variação de parâmetros quimiocitológicos liquóricos de acordo com o agente etiológico, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Agente	N.º	Parâmetros quimiocitológicos liquóricos			
		Leucócitos	PMN	PTN	GLIC
		(/mm ³)	(%)	(mg/dL)	(mg/dL)
		m _d	m _d	m _d	m _d
<i>S. pneumoniae</i>	45	197 (6 – 25.600)	95 (51 – 100)	329 (29 – 1.160)	11 (1 – 84)
<i>N. meningitidis</i>	13	2560 (26 – 18.800)	91 (59 – 100)	309 (119 – 872)	5 (1 – 57)
Enterobactérias	11	693 (53 – 34.800)	83 (52 – 100)	375 (123 – 2.445)	9 (1 – 105)
<i>Staphylococcus</i> spp	9	210 (53 – 2.133)	85 (60 – 99)	153 (25 – 3.325)	61 (5 – 142)
<i>A. baumannii</i>	8	2816 (16 – 14.848)	83 (55 – 100)	351 (120 – 832)	24 (1 – 76)
<i>Pseudomonas</i> spp	7	421 (11 – 5.974)	90 (64 – 100)	231 (95 – 1.890)	16 (1 – 47)
<i>E. faecium</i>	1	2.475 –	87 –	175 –	1 –
Não especificado	260	282 (3 – 30.293)	76 (50 – 100)	134 (8 – 2.900)	53 (1 – 288)

PMN = polimorfonucleares; PTN = proteínas; GLIC = glicose; m_d = mediana

O diagnóstico presuntivo realizado por meio da bacterioscopia pelo método de Gram foi realizado em 96,0% (340/354) dos LCE analisados (tabela 8) e apresentou resultado positivo em 24,3% (86/354) das amostras, negativo em 70,9% (251/354) e não-conclusivo em menos de 1% (3/354) das amostras analisadas. Conforme descrito na tabela 9, a positividade no Gram foi maior para diplococos Gram positivo (38; 44,2%), seguido de bacilos Gram negativo (16; 18,6%), diplococos Gram negativo (12; 13,9%), cocos Gram positivo (11; 12,8%) e cocos Gram negativo (9; 10,5%).

Em 39,5% (34/86) das bacterioscopias positivas, não foi observado o isolamento do agente etiológico em cultura. Em duas amostras com bacterioscopia positiva e cultura negativa, o agente etiológico foi identificado pelo teste de

aglutinação em partículas de látex sendo uma amostra positiva para *Streptococcus pneumoniae* e outra para *Neisseria meningitidis*.

Menos de 1% das amostras (3/340) de LCE examinadas pelo método de Gram, tiveram resultado da bacterioscopia não conclusivo. Destas três amostras, em apenas uma houve o isolamento do agente em cultura sendo identificado *Staphylococcus aureus*.

Tabela 8 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo resultados de bacterioscopia pelo método de Gram, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Bacterioscopia	N.º	%
Negativa	251	70,9
Positiva	86	24,3
Não realizada	14	4,0
Não conclusiva	3	0,8
Total	354	100,0

Tabela 9 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo características morfo-tintoriais de bacterioscopias positivas pelo método de Gram, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=86)

Característica morfo-tintorial – Gram	N.º	%
Diplococos Gram positivo	38	44,2
Bacilos Gram negativo	16	18,6
Diplococos Gram negativo	12	13,9
Cocos Gram positivo	11	12,8
Cocos Gram negativo	9	10,5
Total	86	100,0

Dos 70,9% (251/354) das amostras de LCE com bacterioscopia negativa pelo método de Gram, em 19 (5,4%) delas o agente foi isolado em cultura incluindo *Streptococcus pneumoniae* (4; 21,1%); *Acinetobacter baumannii* (3; 15,8%), *Staphylococcus Coagulase Negativa* (3; 15,8%), *Escherichia coli* (2; 10,5%);

Staphylococcus aureus (2; 10,5%); *Klebsiella pneumoniae* (1; 5,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (1; 5,3%), *Enterococcus* spp (1; 5,3%), *Enterobacter* spp (1; 5,3%) e *Edwardsiella* spp (1; 5,3%).

Em uma das amostras com bacterioscopia e cultura negativas, o agente teve sua identificação presuntiva realizada através da positividade do teste de aglutinação em partículas de látex para *Streptococcus pneumoniae*.

Em 28,6% (4/14) das amostras de LCE em que a bacterioscopia não foi realizada, a determinação do agente envolvido foi realizada por outras metodologias. Duas amostras tiveram o agente isolado em cultura, sendo um *Streptococcus pneumoniae* e uma *Klebsiella pneumoniae*. Em uma das amostras, tanto a cultura quanto o teste de aglutinação em látex foram positivos para *Neisseria meningitidis*. E na outra amostra, o teste de aglutinação em partículas de látex foi positivo para *Streptococcus pneumoniae*.

Na tabela 10 observa-se que houve associação estatisticamente significativa entre o exame microscópico e a evolução dos casos ($p=0,013$).

Tabela 10 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo resultados de bacterioscopia e a evolução, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

		Evolução		<i>p</i>
		Alta	Óbito	
Bacterioscopia (Gram)	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)	
Positiva	24,3 (86)	64,0 (55)	36,0 (31)	0,013
Negativa	70,9 (251)	78,5 (197)	21,5 (54)	
Não conclusiva	0,8 (3)	33,3 (1)	66,7 (2)	
Não realizada	4,0 (14)	85,7 (12)	14,3 (2)	
Total	100,0 (354)	74,9 (265)	25,1 (89)	

O isolamento do microrganismo em cultura possibilitou a definição da etiologia dos casos de meningite estudados em 20,6% (73/354) das amostras de LCE. Destas, 68,5% (50/73) tiveram uma identificação presuntiva do agente através da bacterioscopia pelo método de Gram. Na tabela 11, consta a relação de microrganismos identificados em cultura: *Streptococcus pneumoniae* (n=32; 43,8%), *Acinetobacter baumannii* (n=8; 11,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=6; 8,4%),

Neisseria meningitidis (n=5; 6,8%), *Staphylococcus aureus* (n=5; 6,8%), *Escherichia coli* (n=5; 6,8%); *Staphylococcus* Coagulase Negativa - SCN (n=4; 5,5%), *Klebsiella pneumoniae* (n=3; 4,1%); *Enterococcus* spp (n=1; 1,4%); *Salmonella enteritidis* (n=1; 1,4%); *Enterobacter* spp (n=1; 1,4%); *Edwardsiella* spp (n=1; 1,4%) e *Pseudomonas fluorescens* (n=1; 1,4%).

Tabela 11 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo microrganismos identificados a partir do cultivo de amostras de LCE, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=73)

Agente	N.º	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32	43,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	11,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	8,2
<i>Escherichia coli</i>	5	6,8
<i>Neisseria meningitidis</i>	5	6,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	6,8
<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativa	4	5,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	4,1
<i>Edwardsiella</i> spp	1	1,4
<i>Enterobacter</i> spp	1	1,4
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,4
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1,4
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	1,4
Total	73	100,0

Na tabela 12 observa-se que houve associação estatisticamente significativa entre o resultado da cultura e a evolução dos casos ($p < 0,001$).

Tabela 12 – Número e porcentagem de amostras de LCE com alterações sugestivas de meningite bacteriana segundo resultados de cultura e a evolução, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Cultura	% (N.º)	Evolução		p
		Alta	Óbito	
Positiva	20,6 (73)	53,4 (39)	46,6 (34)	<0,001
Negativa	79,4 (281)	80,4 (226)	19,6 (55)	
Total	100,0 (354)	74,9 (265)	25,1 (89)	

O teste de aglutinação em partículas de látex permitiu a identificação presuntiva de *Streptococcus pneumoniae* em três amostras que apresentaram resultados negativos de cultura, sendo uma com bacterioscopia negativa, uma não realizada e outra com bacterioscopia positiva.

Na tabela 13 observa-se o desempenho das análises microbiológicas na determinação dos agentes etiológicos de meningites bacterianas nos casos estudados.

Tabela 13 – Número e porcentagem de testes microbiológicos positivos utilizados para identificação dos agentes de meningite bacteriana, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Agente	N.º	Bacterioscopia				Cultura	
		Pos	Neg	NC	NR	Pos	Neg
<i>S. pneumoniae</i>	45	84,5 (38)	11,1 (5)	-	4,4 (2)	71,1 (32)	28,9 (13)
<i>N. meningitidis</i>	13	92,3 (12)	-	-	7,7 (1)	38,5 (5)	61,5 (8)
Enterobactérias	11	45,5 (5)	45,5 (5)	-	9,0 (1)	100,0 (11)	-
<i>Staphylococcus</i> spp	9	33,3 (3)	55,6 (5)	11,1 (1)	-	100,0 (9)	-
<i>A. baumannii</i>	8	62,5 (5)	37,5 (3)	-	-	100,0 (8)	-
<i>Pseudomonas</i> spp	7	85,7 (6)	14,3 (1)	-	-	100,0 (7)	-
<i>E. faecium</i>	1	-	100,0 (1)	-	-	100,0 (1)	-
Não especificado	260	6,5 (17)	88,9 (231)	0,8 (2)	3,8 (10)	-	100,0 (260)
Total	354	24,3 (86)	70,9 (251)	0,8 (3)	4,0 (14)	20,6 (73)	79,4 (281)

POS = positiva; NEG = negativa; NC = não conclusiva; NR = não realizada

A tabela 14 mostra a associação estatisticamente significativa entre o agente etiológico identificado e a evolução dos pacientes ($p=0,002$). Observa-se que houve maior frequência de óbitos em pacientes com meningite por *Staphylococcus*, *Pseudomonas* e Enterobactérias.

Tabela 14 – Número e frequência de agentes etiológicos segundo evolução clínica, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=354)

Agente	N.º	Evolução		p
		Alta	Óbito	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45	68,9 (31)	31,1 (14)	0,002
<i>Neisseria meningitidis</i>	13	84,6 (11)	15,4 (2)	
Enterobactérias	11	45,5 (5)	54,5 (6)	
<i>Staphylococcus</i> spp	9	33,3 (3)	66,7 (6)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	62,5 (5)	37,5 (3)	
<i>Pseudomonas</i> spp	7	42,9 (3)	57,1 (4)	
<i>Enterococcus faecium</i>	1	100,0 (1)	-	
Não especificado	260	79,2 (206)	20,8 (54)	
Total	354	74,9 (265)	25,1 (89)	

Na tabela 15 observa-se o perfil de resistência *in vitro* de cocos Gram positivos frente aos antimicrobianos de primeira escolha para o tratamento de meningite bacteriana.

Cerca de 6,7% (3/45) dos *Streptococcus pneumoniae* foram resistentes à penicilina. A concentração inibitória mínima (CIM) das cepas resistentes não foi determinada. Em relação a oxacilina, observou-se que 66,7% (6/9) dos isolados de *Staphylococcus* spp eram resistentes a esse antimicrobiano.

O isolado de *Enterococcus faecium* era resistente a vancomicina (CIM>32) e a ampicilina.

Na tabela 16 observa-se o perfil de resistência *in vitro* de bacilos Gram negativo isolados de LCE, onde se pode constatar que a resistência frente ao meropenem foi de 75,0% para *A. baumannii* e 42,9% para *P. aeruginosa*. Com relação as enterobactérias, 63,6% foram resistentes à ceftriaxona.

Tabela 15 – Número e porcentagem de resistência a antimicrobianos de cocos Gram positivos isolados de amostras de LCE, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=55)

	Antimicrobianos			
	PEN	OXA	VAN	AMP
Cocos Gram positivos	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)
<i>S. pneumoniae</i> (45)	6,7 (3)	..	0,0	..
<i>Staphylococcus</i> spp (9)	77,8 (7)	66,7 (6)	0,0	..
<i>Enterococcus faecium</i> (1)	100,0 (1)	100,0 (1)

PEN = penicilina; OXA = oxacilina; VAN = vancomicina; AMP = ampicilina; (..) = não se aplica

Tabela 16 – Número e porcentagem de resistência a antimicrobianos de bacilos Gram negativos isolados de amostras de LCE, Campo Grande-MS – 2005 a 2008 (n=26)

	Antimicrobianos					
	CAZ	CRO	CPM	IPM	MER	AMI
Bacilos Gram negativos	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)	% (N.º)
Enterobactérias (11)	–	63,6 (7)	36,4 (4)	0,0	0,0	27,2 (3)
<i>A. baumannii</i> (8)	–	–	87,5 (7)	75,0 (6)	75,0 (6)	62,5 (5)
<i>Pseudomonas</i> spp (7)	42,9 (3)	..	71,4 (5)	42,9 (3)	42,9 (3)	28,6 (2)

CAZ = ceftazidima; CRO = ceftriaxona; CPM = cefepime; IPM = imipenem; MER = meropenem; AMI = amicacina; (..) = não se aplica

O padrão de susceptibilidade dos isolados de *Neisseria meningitidis* não pode ser determinado visto que a metodologia padronizada para realização dos testes não era realizada de rotina nos laboratórios dos hospitais avaliados.

6 DISCUSSÃO

A confirmação laboratorial da etiologia das meningites bacterianas é fundamental para a saúde pública, vigilância epidemiológica e adequado tratamento dos casos, além de permitir contínuo conhecimento da evolução epidemiológica das meningites. Embora mesmo em condições ideais de laboratório nem sempre é possível identificar o agente causal, essa informação é fundamental porque possibilita a adequação da antibioticoterapia, permite minimizar associações desnecessárias e o uso inapropriado de antimicrobianos (FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; HÖRNER *et al.*, 2008; HUTTUNEN *et al.*, 2009; ROMANELLI *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2007; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008).

De uma maneira geral, no Brasil, dados quanto à ocorrência de meningites bacterianas são considerados subnotificados. Os hospitais constituem a principal fonte de notificação de meningites, uma vez que o tratamento é efetuado em ambiente hospitalar, geralmente especializado, e que deve estar integrado ao sistema de vigilância epidemiológica (BRASIL, 1998; FOCCACIA, 2005; NASCIMENTO-CARVALHO; MORENO-CARVALHO, 1998).

O percentual de 11,0% (354/3368) de casos de meningite bacteriana encontrada no presente estudo é inferior à observada em outros levantamentos realizados (AFIFI *et al.*, 2009; CARVALHO; CANCELIER, 2007; FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; GURLEY *et al.*, 2009; KAIJALAINEN *et al.*, 2008; VIEIRA, 2001), mas, considerando que a maioria dos estudos de prevalência consultados refere-se pacientes pediátricos, houve certa dificuldade em se comparar os dados obtidos em relação a faixa etária.

Um levantamento descrito por Gurley *et al.* (2009) em Bangladesh, no período de 2003-2005, incluindo pacientes adultos e pediátricos, mostrou que de 766 casos suspeitos de meningites, 25% eram de meningites bacterianas confirmadas por pelo menos um teste laboratorial.

Em outro estudo de vigilância, conduzido por Afifi *et al.* (2009), no Sudão, no período de 2004-2005, foram analisados 1830 casos suspeitos de meningite, incluindo pacientes adultos e pediátricos. Os autores observaram 25% de meningites bacterianas, entre casos confirmados por cultura e casos com perfil quimio citológico sugestivo de meningite bacteriana.

Dados da literatura revelam que meningites bacterianas em pacientes pediátricos são mais comuns e a prevalência é variável, oscilando de 5,5% a 75,6% (ASTURIAS *et al.*, 2003; DICKINSON; PÉREZ, 2005; HUTTUNEN *et al.*, 2009; KAIJALAINEN *et al.*, 2008).

Dickinson e Pérez (2005) em Cuba, no período de 1998 a 2003, analisaram 1023 casos de meningites em crianças e adolescentes (0 a 18 anos) e encontraram uma frequência de 5,5% de meningites bacterianas. Kaijalainen *et al.* (2008) observaram 25,2% (68/270) de meningite bacteriana em estudo com três hospitais em St. Petersburg, Rússia, no período de 2001 a 2003, com pacientes pediátricos de 0 a 15 anos.

Em outro levantamento, Huttunen *et al.* (2009) na Finlândia, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2006, descreveram 14,1% de meningite bacteriana em pacientes de 0 a 16 anos.

Dados de prevalência de meningite bacteriana em nível nacional também são variáveis. Pesquisadores brasileiros têm descrito frequências de meningite bacteriana variando de 20,6 a 75,6% em diferentes regiões (CARVALHO; CANCELIER, 2007; FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; VIEIRA, 2001).

Elevado número de casos foi observado por Vieira (2001), com frequência de 75,6% (153/202) de meningite bacteriana em pacientes de 0–12 anos em Manaus–AM, no período de 1993 a 1995.

Estudo realizado por Franco, Sanjad e Pinto (2006), com crianças atendidas em hospital universitário de Belém-PA, identificou 20,6% de meningites bacterianas em período de 10 anos. Frequência menor que a encontrada por Carvalho e Cancelier (2007), em sua casuística de 63 crianças de 0 a 14 anos, de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, que observou 44% (28/63) de casos de meningite bacteriana.

A variação observada entre o percentual encontrado no presente estudo e outros dados da literatura pode ser devida à população elencada uma vez que, a grande maioria dos estudos, considera meningites bacterianas causadas pelos patógenos considerados clássicos (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*), enquanto que neste trabalho foram considerados também dados de meningites bacterianas causadas por outros agentes, assim como casos de provável origem hospitalar.

A Santa Casa de Campo Grande por ser o maior hospital do estado e 4ª maior Santa Casa do Brasil, atendeu o maior número de pacientes (256; 72,3%) com suspeita clínica de meningite bacteriana (tabela 1). Outro fato que pode ter colaborado é que este hospital é referência estadual para casos de neurocirurgia e recebe pacientes de diferentes regiões do estado de Mato Grosso do Sul.

A distribuição dos casos de meningite bacteriana por instituição hospitalar parece se manter relativamente constante ao longo dos anos, com uma discreta tendência de aumento para o número de atendimentos do HRMS (tabela 1). Embora não se tenha parâmetro para afirmar, o discreto aumento do número de casos atendidos pelo HRMS e redução de casos atendidos pela Santa Casa em 2008, pode estar associado a melhor distribuição nos casos suspeitos de meningite realizada pela Central Estadual de Regulação de Vagas de atendimento hospitalar.

O menor número de casos registrados no NHU/UFMS pode ser devido ao fato deste hospital não ser primeira referência para esse tipo de atendimento, e o aumento no número de casos observados em 2006 no NHU/UFMS não pode ser explicado.

Em relação à etiologia das meningites bacterianas, importantes modificações têm ocorrido nas últimas décadas devido ao desenvolvimento e disponibilização de vacinas desenvolvidas a partir da caracterização antigênica dos principais agentes como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* (SANTOS *et al.*, 2007; SUCCI, 2002; THEODORIDOU *et al.*, 2007; VARON, 2009; WEISS; COPLAN; GUESS, 2001).

Outras bactérias responsáveis por meningite estão relacionadas com a presença de focos infecciosos primários ou ao estado de comprometimento imunológico do paciente (FOCACCIA, 2005).

O predomínio de meningites bacterianas causadas por bactérias Gram positivas observado neste estudo (58,5%; 55/94) (tabela 2), foi também observado por Dickinson e Pérez (2005) que descreveram 63,0% das meningites bacterianas causadas por bactérias Gram positivas, com predomínio de *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus* spp, seguido de bactérias Gram negativas como *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* e Enterobactérias como *Escherichia coli* e *Salmonella* spp.

A tabela 17 refere-se aos casos confirmados de meningite bacteriana, em Campo Grande-MS, notificados no Sinan no mesmo período do presente estudo.

Tabela 17 – Número e freqüência de casos de meningite bacteriana confirmados por etiologia segundo ano de notificação em Campo Grande-MS, 2005-2008 (n=297)

Etiologia	Ano									
	2005		2006		2007		2008		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,6	5	7,2	8	8,7	13	17,4	27	9,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	7	11,5	8	11,6	5	5,4	6	8,0	26	8,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	4,9	1	1,5	1	1,1	-	-	5	1,7
Outras bactérias	33	54,1	26	37,7	29	31,5	22	29,3	110	37,0
Não especificada	17	27,9	29	42,0	49	53,3	34	45,3	129	43,4
Total	61	20,5	69	23,2	92	31,0	75	25,3	297	100,0

Fonte: MS/SES/CEVE/SINAN Web, 2010 e MS/SES/CEVE/SINAN Net, 2010

Dados do Sinan referentes a etiologia dos casos confirmados de meningite bacteriana em Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2008, revelam algumas divergências de resultados em relação aos dados obtidos no presente estudo. Essa diferença pode ser devido ao fato de que, embora os três hospitais pesquisados sejam responsáveis por grande parte dos atendimentos e notificações, outras instituições hospitalares de menor porte também notificam casos de meningite bacteriana.

Na tabela 17 observa-se que de forma similar ao encontrado no levantamento realizado, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* foram os agentes mais prevalentes. Entretanto, em se tratando do número total de casos confirmados, observa-se que a freqüência de *Streptococcus pneumoniae* foi 66,7% (27/45) maior na presente investigação, ao passo que o número de casos com isolamento de *Neisseria meningitidis* foi 50% (26/13) menor no presente estudo (tabela 2).

No presente estudo, o número de casos observados de meningite bacteriana atribuída a outros agentes bacterianos foi inferior aos dados registrados no Sinan (36/110). Enquanto que os casos de meningite não especificada registrados no Sinan foram inferiores aos encontrados no presente estudo (129/290). Esse fato pode ser decorrente de divergências de interpretação dos critérios de confirmação e encerramento de casos preconizados pelo Sinan.

Do total de amostras com etiologia especificada (n=94) incluídas no estudo, chama atenção a elevada freqüência de *Streptococcus pneumoniae* (tabela 2),

importante agente de meningite comunitária. A prevalência deste microrganismo varia bastante de uma região para outra. Estudos internacionais revelam prevalência de *Streptococcus pneumoniae* que varia de 6,1 a 54,0% (ABATE *et al.*, 1999; AFIFI *et al.*, 2009; ASTURIAS *et al.*, 2003; HUTTUNEN *et al.*, 2009; KAIJALAINEM *et al.*, 2008; LEVY; ROCQUE; COHEN, 2009; ROSSI *et al.*, 2009; THEODORIDOU *et al.*, 2007; VARON, 2009).

Em nível de Brasil, a variação de casos de meningite pneumocócica de acordo com levantamentos regionais é menor, com dados oscilando entre 3,2 e 25,4% (CABRAL *et al.*, 2008; FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; HÖRNER *et al.*, 2008; ROMANELLI *et al.*, 2002).

O percentual de 12,7% de casos associados a *Streptococcus pneumoniae* (tabela 2) encontrado nos três hospitais de grande porte de Mato Grosso do Sul está acima do observado em alguns estudos, como o de Hörner *et al.* (2008), desenvolvido no Rio Grande do Sul, que encontrou prevalência de 6,1% do mesmo agente. Em hospital universitário do Pará, Franco, Sanjad e Pinto (2006) descrevem que 3,2% dos casos de meningite bacteriana eram causados por *Streptococcus pneumoniae*. Romanelli *et al.* (2002), descreveram frequência muito maior (25,4%) quando analisaram 59 casos com diagnóstico de certeza (por cultura e/ou detecção do antígeno) de meningite bacteriana em Minas Gerais.

Os casos de meningite bacteriana com isolamento de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* Coagulase Negativa foram identificados predominantemente em pacientes internados nas enfermarias e nas unidades de terapia intensiva. Considerando que essas bactérias não são agentes clássicos de meningites bacterianas e podem fazer parte da microbiota, o isolamento desses microrganismos pode estar relacionado a procedimentos invasivos (LIMA; PEREIRA; SILVA, 2007; WANG *et al.*, 2004). A exemplo dessa situação, Beer *et al.* (2008) encontraram 80% de casos de ventrículo-meningites, associadas a esses agentes, em pacientes submetidos a procedimentos com implantação de derivação ventrículo-externa.

O isolamento de *Enterococcus* spp em amostras de LCE tem sido descrito com pouca frequência, estando disponíveis na literatura alguns relatos de casos de pacientes acometidos por cepas resistentes a vancomicina (VRE). Dados da literatura descrevem que este importante patógeno hospitalar raramente está associado à meningite em pacientes saudáveis, sendo mais freqüente em pacientes submetidos a procedimentos invasivos (ANTONELLO *et al.*, 2010; IARIA *et al.*, 2005;

MIZELL; CARTER, 2008; SILVA; MONTEIRO NETO; SEJAS, 2007; SCAPELLATO et al., 2005; STEVENSON; MURRAY; SARUBBI, 1994; ZANELLA *et al.*, 1999).

Nesse contexto, faz-se importante destacar o caso de meningite bacteriana por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina encontrado no período de estudo. Trata-se de um paciente nascido pré-termo, com período de internação superior a 3 meses, que foi atendido em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva da Santa Casa. A criança era portadora de hidrocefalia e foi submetida a procedimento cirúrgico para implantação de DVP (derivação ventrículo-peitoneal). A análise do LCE revelou pleocitose com predomínio de polimorfonucleares (2475 leucócitos/mm³ com 87% de neutrófilos), proteinorraquia elevada (175,0mg/dL) e glicorraquia bastante reduzida (1,0mg/dL). A bacterioscopia foi negativa mas a cultura positiva para *Enterococcus faecium*. A paciente foi submetida à terapia antimicrobiana, evoluiu bem e foi liberada após 158 dias de internação.

Neisseria meningitidis, embora tenha sido o agente Gram negativo mais frequente e o segundo patógeno mais prevalente entre todos os isolados em nossa casuística (tabela 2), teve prevalência inferior (3,7%) quando comparada a outros estudos. Dados da literatura revelam prevalência de meningite meningocócica variando de 19,9 a 81,0% (ABATE *et al.*, 1999; AFIF *et al.*, 2009; CABRAL *et al.*, 2008; KAIJALAINEM *et al.*, 2008; LEVY; ROCQUE; COHEN, 2009; ROSSI *et al.*, 2009; THEODORIDOU *et al.*, 2007).

O reduzido número de isolamentos de *Neisseria meningitidis* pode ser atribuído a falhas na etapa pré-analítica ou a dificuldade de cultivo, devido essa bactéria ser considerada um microrganismo fastidioso, o que justificaria a positividade da bacterioscopia pelo método de Gram (12; 92,3%) ser bastante superior ao isolamento em cultura (5; 38,5%).

Entre as bactérias Gram negativas, a freqüência de meningites causadas por patógenos considerados de origem hospitalar como *Acinetobacter baumannii* (2,3%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1,7%) (tabela 2), foi menor do que observado no Rio de Janeiro por Escosteguy *et al.* (2004) que encontraram 4,8% de *Acinetobacter baumannii* e 5,9% de *Pseudomonas aeruginosa*. De qualquer forma, segundo Chang *et al.* (2000), os casos de meningite adquiridos em ambiente hospitalar representam uma importante preocupação para os Serviços de Vigilância Epidemiológica Hospitalar, uma vez que esses dados são pouco divulgados.

Nesse sentido, acredita-se que as bactérias não-fermentadoras isoladas principalmente de pacientes atendidos na Santa Casa, que é referência em neurocirurgia, podem estar associadas ao perfil de pacientes atendidos e a procedimentos invasivos (derivação ventricular externa e derivação ventrículo-peritoneal) utilizados para diagnóstico e tratamento (BEER *et al.*, 2008; LIMA; PEREIRA; SILVA, 2007; WANG *et al.*, 2004).

Analisando o isolamento de Enterobactérias, é sabido que bactérias entéricas como *Escherichia coli* são os principais agentes de meningites em recém-nascidos, que podem ser colonizados a partir do canal de parto. Considerando que das cinco *Escherichia coli* isoladas na presente investigação, duas foram provenientes de pacientes recém-natos (tabela 3), acredita-se que esses pacientes poderiam estar colonizados com bactérias entéricas maternas (CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; DAVENPORT *et al.*, 2007; FOCACCIA, 2005; ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1996; SMITH *et al.*, 2008).

Com relação aos outros três isolados de *Escherichia coli* e demais Enterobactérias (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp; *Edwardsiella* spp), embora não se tenha parâmetros para afirmar, essas poderiam ser de origem hospitalar e provavelmente associadas à infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (BEER *et al.*, 2008; LIMA; PEREIRA; SILVA, 2007; WANG *et al.*, 2004).

O isolamento de *Salmonella* spp em amostras de líquido cérebro-espinhal é pouco freqüente (KREBS *et al.*, 1982; TAUNAY *et al.*, 1996). Dados da literatura mostram relatos de casos isolados em crianças abaixo de um ano e em adultos com alguma condição predisponente, como desnutrição ou imunocomprometimento (ABATE *et al.*, 1999; ASTURIAS *et al.*, 2003; ROSSI *et al.*, 2009). Sanou *et al.* (2002) descreveram uma epidemia em Burkina Faso, no Oeste Africano, no período de julho a outubro de 2000, com 11 casos confirmados, e por Huttunen *et al.* (2009) que encontraram percentual de 1,4% de casos na Finlândia no período de 2004 a 2006.

Em Mato Grosso do Sul não há registros de casos de meningites bacterianas por *Salmonella* spp. Nesse contexto, faz-se importante destacar o caso de meningite bacteriana por *Salmonella* Enteritidis observado no período de estudo. Trata-se de um paciente lactente de 4 meses de idade diagnosticado no NHU/UFMS. A criança foi admitida com queixa de febre, sonolência e irritabilidade e a análise do LCE

revelou pleocitose com predomínio de polimorfonucleares (160 leucócitos/mm³ com 70% de neutrófilos), proteinorraquia elevada (219,7mg/dL) e glicorraquia não detectada (0,0mg/dL). A bacterioscopia foi positiva para bacilos Gram negativos e na cultura foi isolado *Salmonella* spp. A bactéria isolada foi enviada ao Laboratório de Enterobactérias da Fundação Oswaldo Cruz que confirmou a identificação de *Salmonella* Enteritidis. O paciente foi tratado com ceftriaxona e meropenem, evoluiu bem e teve alta hospitalar após 36 dias de internação.

Avaliando o total de casos de meningite bacteriana por critérios laboratoriais, o número de casos registrados como meningite não especificada (73,4%; 260/354) é bastante preocupante (tabela 3). Comparando os dados obtidos na presente investigação com dados de casos confirmados notificados no Sinan (2005-2008), em Campo Grande-MS, foi observado frequência de meningite não-especificada bem menor na base de dados, em média 43,4% (129/297) (MS/SES/CEVE/SINAN Web, 2010; MS/SES/CEVE/SINAN Net, 2010).

Essa diferença de resultados pode ser decorrente de critérios clínicos e epidemiológicos utilizados para encerramento dos casos de meningite por meio do Sinan, ao passo que nos resultados da presente investigação esses critérios não foram utilizados.

De acordo com Hörner *et al.* (2008), o diagnóstico das meningites infecciosas com a identificação do agente etiológico é fundamental para se evitar associações desnecessárias ou o uso inapropriado de antimicrobianos de largo espectro. A indeterminação etiológica em alto nível, assim como observado em neste estudo, 73,4% (260/354), implica na adoção de terapêutica antimicrobiana de amplo espectro, fato que pode contribuir para o aumento de resistência bacteriana aos antimicrobianos e elevação nos custos hospitalares com tratamento.

A falta de definição etiológica observada em nível local é compatível com os dados encontrados por Ferreira, Alves e Marinho (2006) em estudo realizado em um hospital de referência em doenças infecto-contagiosas do Rio Grande do Norte. No período de 2000 a 2002, 75,3% (119/179) dos casos de meningite bacteriana não tiveram confirmação do agente etiológico. São semelhantes também aos encontrados por Hörner *et al.* (2008), que analisando o perfil microbiológico das meningites em um hospital universitário de Santa Maria-RS no período de 2003 a 2005, foi observado 85,4% de indeterminação etiológica.

Romanelli *et al.* (2002) encontraram valores inferiores: 46,8% de meningites bacterianas sem confirmação do agente etiológico em um centro de pediatria de Minas Gerais. Resultados esses, semelhantes aos 46,4% (964/2077) de casos de meningite não especificada observados por Franco, Sanjad e Pinto (2006) em hospital universitário de Belém-PA.

A indeterminação etiológica pode ser ocasionada por fatores que dificultam o diagnóstico, tais como: uso prévio de antimicrobianos, baixa concentração microbiana ou labilidade de alguns microrganismos após a coleta, técnicas de coleta e armazenamento inadequadas de amostras de LCE e dificuldades técnico-operacionais dos próprios laboratórios (DICKINSON; PÉREZ, 2005; NASCIMENTO-CARVALHO; MORENO-CARVALHO, 1998).

As dificuldades do isolamento do agente etiológico e o possível envolvimento da terapêutica antimicrobiana anterior a coleta da amostra de LCE, já foi objeto de estudos, embora informações fidedignas sobre a antibioticoterapia prévia à internação normalmente não são disponíveis (CHIBA *et al.*, 2009; HARTER, 1963; KAIJALAINEN *et al.*, 2008; MELLEES; LEE; TAUNAY, 1984).

É de conhecimento geral que a meningite bacteriana aguda é uma emergência infecciosa e como tal deve ser tratada. Logo, não deve ter o início do tratamento antimicrobiano postergado. Embora possa ser fator interferente na sensibilidade dos métodos diagnósticos microbiológicos, a aplicação da dose inicial de antibiótico na suspeita de meningite bacteriana aguda diminui a morbimortalidade da doença. Assim sendo, na impossibilidade de se realizar punção lombar, por falta de condições técnicas, por estar o paciente muito grave ou por presença de contraindicações, impõe-se o início da antibioticoterapia, escolhida de acordo com a faixa etária e dados clínicos epidemiológicos (BRASIL, 1998; FOCACCIA, 2005).

Na presente investigação, a ausência de *Haemophilus influenzae b* (Hib), importante agente etiológico de meningites bacterianas em crianças até os 5 anos de idade, pode ser um indício de eficácia da estratégia de imunização adotada pelo Governo brasileiro. A partir de 1999, a vacina contra Hib foi incorporada à rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI), na rede de saúde pública, e faz parte do calendário oficial de vacinação. Porém, publicações sobre o impacto da vacinação em nível nacional ainda são escassas (CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; SIMÕES *et al.*, 2004; WEISS; COPLAN; GUESS, 2001). Em Mato

Grosso do Sul, não foram encontradas publicações a respeito. Dados do Sinan (Tabela 17) confirmam a redução no número de casos atribuídos a esse agente.

Estudos que avaliam o impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae b* e a redução dos casos de meningite por esse agente são mais comuns em outros países (ASTURIAS *et al.*, 2003; DICKINSON; PÉREZ, 2005; LEE *et al.*, 2008; ROSSI *et al.*, 2009; THEODORIDOU *et al.*, 2007). Dickinson e Pérez (2005), em Cuba, constataram uma redução de 47% nos casos de meningite causados por esse agente.

Com a introdução da vacina pneumocócica e meningocócica no calendário oficial do Programa Nacional de Imunização, a partir de 2010, espera-se uma significativa redução da doença como foi observado com *Haemophylus influenzae*.

O predomínio de meningite bacteriana em pacientes do sexo masculino em nossa casuística, 63,0% (223/354), está de acordo com relatos da literatura (ABATE *et al.*, 1999; CORREA *et al.*, 1998; DICKINSON; PÉREZ, 2005; FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; TIQUE *et al.*, 2006; VIEIRA, 2001).

Por outro lado, Carvalho e Cancelier (2007), em Santa Catarina, encontraram que entre 63 crianças de 0 a 14 anos com meningite bacteriana, 53,6% de pacientes do sexo feminino.

A grande maioria dos estudos de prevalência consultados refere-se a pacientes pediátricos, provavelmente devido ao fato de o maior número de casos ser registrado em faixas etárias mais novas, sobretudo em pré-escolares e escolares (ABATE *et al.*, 1999; CORREA *et al.*, 1998; DICKINSON; PÉREZ, 2005; FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; THEODORIDOU *et al.*, 2007; TIQUE *et al.*, 2006; VIEIRA, 2001). No presente estudo, os casos de meningite bacteriana foram mais frequentes em pacientes adultos provavelmente devido ao fato de analisar também casos atribuídos a outros agentes que não os clássicos (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*).

Outro fato que pode estar contribuindo para a modificação do perfil etário de diagnóstico é a revisão dos critérios de indicação e contra-indicação de punção líquórica. Como dito anteriormente, dados da literatura indicam que a realização do procedimento de punção tem reduzido nos últimos anos, sobretudo em crianças, primariamente pelo receio de que o procedimento possa precipitar herniação cerebral (FARIA; FARHAT, 1999; KNEEN; SOLOMON; APPLETON, 2002; RIORDAN; CANT, 2002; SCARBOROUGH; THWAITES, 2008).

Em relação ao setor de internação na ocasião do diagnóstico da meningite bacteriana, 49,4% (175/354) dos pacientes foram diagnosticados no setor de pronto-atendimento. A análise estatística mostrou associação estatisticamente significativa entre a unidade de internação e a evolução dos casos (tabela 4), revelando que os pacientes que tiveram diagnóstico de meningite bacteriana nas unidades de terapia intensiva tiveram evolução mais desfavorável quando comparados aos pacientes que tiveram o diagnóstico nas enfermarias ($p=0,018$) e no pronto-atendimento ($p<0,001$), fato que pode ser decorrente da maior gravidade dos pacientes sob cuidados intensivos. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em relação a instituição hospitalar de atendimento e a evolução clínica ($p=0,153$).

Com relação aos parâmetros quimiocitológicos, os casos de meningite bacteriana avaliados mostraram pleocitose com predomínio de polimorfonucleares (PMN), dados concordantes com relatos da literatura (AFIFI *et al.*, 2009; BEEK *et al.*, 2004; CABRAL *et al.*, 2008; CARVALHO; CANCELIER, 2007; DAVENPORT *et al.*, 2007), que classicamente descrevem que o predomínio de polimorfonucleares é mais freqüente em meningites bacterianas e o predomínio de mononucleares pode indicar agente não bacteriano. Contudo, a interpretação desses parâmetros deve ser feita com cautela porque no período de surto de enteroviroses e na dependência da precocidade da realização da punção lombar, meningites virais podem também apresentar predomínio de PMN no LCE, o que deixaria esses parâmetros com baixo valor preditivo positivo para meningites bacterianas (NEGRINI; KELLEHER; WALD, 2000).

As medianas dos parâmetros quimiocitológicos líquóricos encontradas na presente investigação (tabela 6) são semelhantes às observadas por Afifi *et al.* (2009) onde 75% dos pacientes com meningite bacteriana estudados tinham pleocitose superior a 100 leucócitos/mm³, glicorraquia de 21mg/dL e proteinorraquia de 200mg/dL. Assim como também relatado por Carvalho e Cancelier (2007): pleocitose (2009/mm³) com predomínio de PMN (68%), glicorraquia de 43mg/dL e proteinorraquia de 178mg/dL. Esses mesmos autores descreveram que a elevada proteinorraquia estava associada a pior prognóstico.

Essas informações corroboram os resultados desta pesquisa que mostra que a mediana de 264mg/dL de proteinorraquia foi estatisticamente significativa quando comparada a evolução desfavorável dos pacientes (tabela 6). Dados da literatura revelam que a proteinorraquia pode ser um bom indicador prognóstico quando

realizado na admissão, sem entretanto ter valor de seguimento ou de predição de sequelas em longo prazo (ABATE *et al.*, 1999; BEEK *et al.*, 2004; CABRAL *et al.*, 2008; CARVALHO; CANCELIER, 2007; DAVENPORT *et al.*, 2007).

A pleocitose mais elevada nas infecções causadas por bactérias Gram negativas em relação às Gram positivas observada no presente estudo é descrita também por Gurley *et al.* (2009). Esse fato pode ser decorrente da estrutura da parede bacteriana Gram negativa que possui em sua formação o lipopolissacarídeo (LPS), importante componente antigênico, que estimula resposta inflamatória (ABATE *et al.*, 1999; TRABULSI *et al.*, 2008).

A dosagem da glicorraquia, embora seja um parâmetro auxiliar na elucidação diagnóstica, é subutilizada visto que não é solicitada glicemia de rotina prejudicando a correta interpretação desse parâmetro. Assim sendo, infelizmente esse parâmetro não pode ser avaliado na presente investigação. Dados da literatura revelam que os valores normais de glicorraquia representam em torno de dois terços do valor da glicemia (SÃO PAULO, 2003; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003).

No que diz respeito a bacterioscopia pelo método de Gram, essa coloração é uma importante ferramenta diagnóstica, desde que realizada de maneira adequada e por profissionais treinados, pois pode orientar a terapêutica (FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992). A positividade (24,3%; 86/354) (tabela 8) encontrada neste estudo é semelhante à encontrada por Santos *et al.* (2007) em Portugal, que descreveram 33% de positividade na técnica de Gram.

O percentual de 70,9% de bacterioscopias negativas (tabela 8) é preocupante. É bem conhecido que a positividade da bacterioscopia pode sofrer interferência de fatores como baixa concentração microbiana, preparação da amostra, confecção e coloração da lâmina, e outras dificuldades técnico-operacionais dos próprios laboratórios. Por outro lado, há a vantagem de que a bactéria não necessita estar viável para sua observação no exame microscópico (FOCACCIA, 2005; GRAY; FEDORKO, 1992; NASCIMENTO-CARVALHO; MORENO-CARVALHO, 1998).

Faz-se importante destacar que essa técnica é de execução relativamente simples e rápida, e de grande valor diagnóstico pois permite uma identificação presuntiva do agente etiológico, capaz de auxiliar na orientação da antibioticoterapia empírica inicial (CARBONNELLE, 2009; FOCACCIA, 2005; MANTESE *et al.*, 2002).

Considerando que em 39,5% (34/86) das bacterioscopias positivas não foi possível o isolamento do agente etiológico em cultura, faz-se necessário reavaliar procedimentos de fase pré-analítica como coleta, transporte e processamento visto que o tempo e as condições são críticas para o isolamento de microrganismos fastidiosos, justificando a necessidade de uma melhor articulação clínica/laboratório. Dependendo do agente etiológico, prazos superiores a 1 hora podem ser prejudiciais ao exame. Amostras refrigeradas (2 a 8°C) podem inibir ou até mesmo impedir o isolamento de alguns microrganismos importantes como *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* (OPLUSTIL, 2004).

Outro fator que pode interferir na positividade da cultura é a antibioticoterapia prévia, visto que a estrutura celular bacteriana pode ainda estar preservada, possibilitando a visualização na bacterioscopia pelo método de Gram, mas o comprometimento metabólico não favorece mais a multiplicação celular e o cultivo é negativo.

Não obstante, para ser isolado em cultura, que é considerado padrão-ouro de diagnóstico, é imprescindível que o microrganismo esteja viável na amostra de LCE. Estudo realizado por Santos *et al.* (2007) obteve 70,6% de sucesso no isolamento do agente etiológico através de cultura, em Portugal, no período de 2001 a 2004.

A positividade de 20,6% (73/354) encontrada no cultivo das amostras de LCE (tabela 12) foi considerada baixa, mas semelhante a outros relatos encontrados. De acordo com estudos anteriores, a positividade da cultura de LCE varia de 8,0% a 80,0% em diferentes casuísticas (AFIF *et al.*, 2009, ASTURIAS *et al.*, 2003; CABRAL *et al.*, 2008; CARBONNELLE, 2009; CEYHAN *et al.*, 2008; CHIBA *et al.*, 2009; CORREA *et al.*, 1998).

O teste sorológico que utiliza aglutinação em partículas de látex também pode ser uma importante ferramenta diagnóstica pois, por prescindir do microrganismo viável, possibilita identificação do agente mesmo após o início da antibioticoterapia e pode ser realizado diretamente de amostras clínicas (ASTURIAS *et al.*, 2003; BRASIL, 2007a; FINLAY; WITHEROW; RUDD, 1995). Estudos revelam que a positividade do teste de aglutinação em látex varia de 23,0 a 63,1% (CEYHAN *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2007).

De acordo com Camargos *et al.* (1994), o teste de aglutinação em partículas de látex oferece bom desempenho mesmo em amostras com contagem significativa de eritrócitos, uma vez que a análise é realizada após centrifugação da amostra.

Outros pesquisadores discordam pois verificaram que reações não específicas podem ocorrer devido à presença de anticorpos frios e fator reumatoide (NEWMAN; STEVENS; GAAFAR, 1970; OXENHANDLER; ADELSTEIN; ROGERS, 1977).

O reduzido número de resultados no teste de aglutinação em partículas de látex encontrados na presente investigação foi considerado porque foi decisivo para definição etiológica em algumas amostras (4; 1,1%). Esse fato justifica a necessidade de implantação desse teste na rotina laboratorial dos hospitais. A partir do interesse na realização deste estudo e sensibilização da administração dos laboratórios dos hospitais participantes, foi possível a implementação desta técnica diagnóstica no NHU/UFMS, no HRMS e na Santa Casa.

A implantação do teste de aglutinação em partículas de látex visando diagnóstico precoce servirá de parâmetro para a realização de estudos comparativos futuros, considerando que o diagnóstico laboratorial rápido contribui para o tratamento com antimicrobianos apropriados e reduz os riscos de complicações severas das meningites, reduzindo a morbi-mortalidade e possibilitando melhora no prognóstico dos pacientes.

Anualmente, estima-se que ocorram no mundo mais de um milhão de casos e 200 mil óbitos relacionados às meningites bacterianas. No Brasil, os dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde indicam a ocorrência de cerca de 30.000 casos/ano. O desfecho fatal dos casos de meningite bacteriana depende, entre outros fatores, do agente etiológico envolvido e da concentração do inóculo bacteriano, assim como do nível de imunocompetência do indivíduo acometido e qualidade da assistência prestada (CARVALHANAS, 2005; DAVENPORT *et al.*, 2007; FOCACCIA, 2005; MANI *et al.*, 2007; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

A letalidade geral de 25,1% foi considerada alta (tabela 14). Esse fato pode refletir questões de ordem assistencial e/ou seleção de casos graves à internação relacionadas ao perfil do hospital e complexidade. Estudos internacionais relatam letalidade em pacientes com meningite bacteriana variando de 5,0 a 23,0% (ABATE *et al.*, 1999; AFIF *et al.*, 2009; ASTURIAS *et al.*, 2003; DICKINSON; PÉREZ, 2005; SANTOS *et al.*, 2007; VARON, 2009). Em nível de Brasil, a variação é menor, com dados oscilando entre 10,7 a 25,9% (CARVALHO; CANCELIER, 2007; FRANCO; SANJAD; PINTO, 2006; LUCENA *et al.*, 2005).

A letalidade de 31,1% (14/45) encontrada em pacientes com meningite por *Streptococcus pneumoniae* foi semelhante ao observado por Dickinson e Pérez (2005) que foi de 27,0% e ao observado por Varon (2009) que foi 30,0%, e superior aos 22% observados por Gurley *et al.* (2009) e aos 8% observados por Santos *et al.* (2007). Entretanto foi inferior aos 37,0% observados por Astúrias *et al.* (2003) em levantamento realizado na Guatemala.

Em relação à letalidade entre os casos com isolamento de *Neisseria meningitidis*, Santos *et al.* (2007) observou 4% de óbitos e Gurley *et al.* (2009) 10%, dados esses inferiores aos encontrados na presente investigação que foi de 15,4%.

Os casos de meningite com isolamento de *Staphylococcus* spp mostraram elevada letalidade (66,7%), bem acima dos 14% encontrado por Escoteguy *et al.* (2004) no Rio de Janeiro. Faz se importante lembrar que ainda nos dias de hoje, não é possível desintegrar o paradigma que relaciona o SCN: infecção *versus* contaminação. Em certos casos o SCN presente na pele pode ser coletado junto com o sangue e LCE, não estando associado a nenhum processo infeccioso, em outros casos, pode ser coletado a partir do sangue e LCE e estar diretamente associado a processos infecciosos graves (SILBERT *et al.*, 1997).

O uso inadequado de antimicrobianos exerce uma pressão seletiva para a manutenção e ampliação da resistência bacteriana. O uso extenso de antimicrobianos é seguido de frequência aumentada de bactérias resistentes que passam a se disseminar em consequência de medidas insuficientes de prevenção de infecções (OPAS, 2007).

Dados da literatura que avaliam o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias isoladas como agente de meningite bacteriana são pouco comuns (BRANDILEONE *et al.*, 2006; VIEIRA *et al.*, 2007). O conhecimento do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, associado a suspeita clínica, e apoiada por testes laboratoriais rápidos auxiliam na escolha adequada do tratamento empírico inicial.

Em relação ao tratamento de meningite por *Streptococcus pneumoniae*, a penicilina, por longo tempo, foi considerada a primeira opção terapêutica para o tratamento de meningite pneumocócica (VIEIRA *et al.*, 2007). Atualmente, a emergência de cepas com resistência de nível intermediário e resistência de alto nível à penicilina é um problema cada vez mais frequentes na prática clínica e que

pode trazer prejuízos aos pacientes (BEREZIN *et al.*, 2002; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; WEBER; DIAS; COSTA, 2010).

No Brasil, as taxas de resistência intermediária de *Streptococcus pneumoniae* frente à penicilina estão em torno de 20% e de alta resistência, inferior a 5% (OPAS, 2007). Brandileone *et al.* (2006) em estudo com cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* que faziam parte do programa nacional de vigilância epidemiológica, revelaram resistência à penicilina variando de 10,2 a 27,9%.

Levantamento realizado por Vieira *et al.* (2007) com cepas isoladas no Distrito Federal, no período de 1995 a 2004, mostrou índices de resistência de *Streptococcus pneumoniae* à penicilina variando de 10,34 a 38,89%.

Em nossa casuística os testes de susceptibilidade *in vitro* mostraram níveis relativamente reduzidos de resistência à penicilina (6,7%) (tabela 15) mas que necessitam de confirmação através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) que na época não estava disponível na rotina dos laboratórios de microbiologia das três instituições hospitalares.

O alto índice de resistência dos isolados de *Staphylococcus* spp à oxacilina (66,7%) (tabela 15), é bastante preocupante haja vista que a resistência a esse antimicrobiano prediz também resistência a todos os beta-lactâmicos. No Brasil, os índices de resistência à oxacilina variam de 40 a 80%, sendo que as cepas de maior resistência são isoladas principalmente em pacientes internados em UTI (ROSSI; ANDREAZZI, 2005; OPAS, 2007).

Dados nacionais coletados pela Rede RM, a partir de isolamentos primários de corrente sanguínea, mostram que a resistência à oxacilina está presente em 60,6% (559/923) dos isolados de *Staphylococcus aureus* e em 79,8% (1184/1483) dos *Staphylococcus* Coagulase Negativa (OPAS, 2009).

O único isolado de *Enterococcus faecium* era uma cepa resistente à vancomicina, confirmada por E-test (CIM $\geq 32\mu\text{g/mL}$). Considerando que se trata de um patógeno com implicações importantes em nível de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), a disseminação de VRE é um problema enfrentado em nível mundial. Em nível nacional, dados coletados pela Rede RM mostram que índices de resistência de *Enterococcus* spp à vancomicina chegam a 13,8% (27/195), e de *Enterococcus faecium* 10,4% (21/201) (OPAS, 2009). Além da possível elevação nos custos do tratamento de pacientes atendidos com bactérias multiresistentes, a possibilidade do mecanismo de resistência descrito para o gênero

Enterococcus poder ser transmitido a bactérias do gênero *Staphylococcus*, implica em necessidade de monitoramento constante do perfil de susceptibilidade desses patógenos.

Em relação às bactérias Gram negativas (tabela 16), o perfil de resistência das enterobactérias à ceftriaxona (63,6%), opção terapêutica de primeira escolha segundo Brasil (2007a), inspira cuidados e está acima do percentual de 55,4% observado pela Rede RM em nível nacional (OPAS, 2009). Frente ao cefepime, o perfil observado (36,4%) é semelhante ao observado em dados nacionais da rede RM (33,0%) (OPAS, 2009). Diversos mecanismos de resistência envolvendo enterobactérias têm sido descritos como produção de beta-lactamases de amplo espectro, ampC, metalo-beta-lactamases e carbapenemases, que tem diminuído o arsenal terapêutico disponível.

Com relação aos bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas* spp, os índices de resistência apontam uma diminuição expressiva da sensibilidade aos carbapenêmicos, importante opção terapêutica no tratamento de infecções por esses microrganismos. Esses agentes são capazes de expressar uma série de mecanismos de resistência aos antimicrobianos como produção de beta-lactamases, alterações de permeabilidade de membranas e bombas de efluxo, levando à resistência intrínseca a múltiplos antimicrobianos (ROSSI; ANDREAZZI, 2005).

O percentual de 42,9% de resistência de *Pseudomonas* spp aos carbapenêmicos é semelhante ao observado em nível nacional que foi de 42,4% para imipenem e 38,0% para meropenem. Frente à ceftazidima, o percentual de 42,9% observado também é semelhante aos 46,6% de resistência à *Pseudomonas* spp encontrados em dados nacionais. Diferentemente do elevado percentual de resistência ao cefepime (71,4%), bastante acima dos 46,5% observados em nível nacional (OPAS, 2009).

Para *Acinetobacter baumannii*, os dados de resistência também são elevados. A resistência observada frente aos carbapenêmicos é de 75,0%, ao passo que em níveis nacionais a resistência observada foi de 53,6% para imipenem e 57,9% para meropenem (OPAS, 2009).

As meningites bacterianas continuam representando desafio em saúde pública e estão potencialmente associadas com altas taxas de complicações agudas, expressiva morbimortalidade e graves seqüelas. Na maioria das vezes, o

quadro clínico de meningite bacteriana é grave e casos fulminantes podem ocorrer, sendo imprescindível o diagnóstico etiológico precoce e o tratamento específico do paciente (BRASIL, 2007a; CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005; DAVENPORT *et al.*, 2007; MANI *et al.*, 2007; SEEHUSEN; REEVES; FOMIN, 2003; SURINDER; BINEETA; MEGHA, 2007).

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente trabalho permitem concluir que a freqüência de alterações liquóricas quimiocitológicas e microbiológicas sugestivas de meningites bacterianas, em hospitais de grande porte de Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2008, foi de 11,0% (354/3368), com predomínio de bactérias Gram positivas (58,5%) em relação às Gram negativas. Os agentes isolados foram: *Streptococcus pneumoniae* (12,7%), *Neisseria meningitidis* (3,7%), enterobactérias (3,1%), *Staphylococcus* spp (2,5%), *Acinetobacter baumannii* (2,3%), *Pseudomonas* spp (2,0%) e *Enterococcus faecium* (0,3%).

A análise geral das características demográficas e a evolução dos pacientes com alterações sugestivas de meningite bacteriana por setor de internação mostrou que houve associação estatisticamente significativa entre sexo ($p=0,017$), idade ($p<0,001$) e unidade de internação ($p<0,001$) com a letalidade dos casos. Houve predomínio de pacientes do sexo masculino e em idade adulta. A letalidade observada foi de 25,1%, sendo mais freqüente também em pacientes do sexo masculino e em idade adulta.

A avaliação dos parâmetros quimiocitológicos liquóricos mostrou associação estatisticamente significativa entre predomínio de polimorfonucleares ($p=0,038$) e elevada proteinorraquia ($p<0,001$) com a letalidade dos casos. A positividade da bacterioscopia foi de 24,3% e o isolamento em cultura permitiu a identificação do agente em 20,6% das amostras estudadas.

A análise da evolução clínica do paciente com o agente etiológico mostrou que houve maior freqüência de óbitos em pacientes com meningite por *Staphylococcus* spp (66,7%), *Pseudomonas* spp (57,1%) e enterobactérias (54,5%).

No antibiograma somente três amostras de *S. pneumoniae* foram resistentes à penicilina. A resistência à oxacilina foi observada em 66,7% dos isolados de *Staphylococcus* spp. Frente ao imipenem, a resistência encontrada foi de 75,0% para *Acinetobacter* e 42,9% para *Pseudomonas*. Com relação às enterobactérias, 63,6% foram resistentes à ceftriaxona e 36,6% ao cefepime.

Por fim acredita-se que o presente estudo poderá servir para documentar o perfil etiológico das meningites bacterianas em Mato Grosso do Sul, e utilizado como parâmetro para comparações em estudos futuros de vigilância epidemiológica nos hospitais de Mato Grosso do Sul, bem como de outras regiões do Brasil.

REFERÊNCIAS

- ABATE, H.; APRA, E.; BARROS, F.; CIBAU, C.; ROSAENZ, A. Morbimortalidad de lãs meningitis bacterianas infantiles, no neonatales. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, v. 97, n. 5, p. 300-305, dic. 1999.
- AFIFI, S.; KARSANY, M. S.; WASFY, M.; PIMENTEL, G.; MARFIN, A.; HADJJEH, R. Laboratory-based surveillance for patients with acute meningitis in Sudan, 2004-2005. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease**, Berlin, v. 28, n. 5, p. 429-435, May 2009.
- ANTONELLO, V. S.; ZENKNER, F. M.; FRANCA, J.; SANTOS, B. R. Enterococcus gallinarum meningitis in an immunocompetent host: a case report. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 111-112, Apr. 2010.
- ASTURIAS, E. J.; SOTO, M.; MENENDEZ, R.; RAMIREZ, P. L.; RECINOS, F.; GORDILHO, R.; HOLT, E.; HALSEY, N. A. Meningitis and pneumonia in Guatemalan children: the importance of *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 14, n. 6, p. 377-384, Dec. 2003.
- AYRES, M.; AYRES JUNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. A. **BioEstat versão 4.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas**. Belém: UFPA, 2005.
- BAETHGEN, L. F.; SILVA, M. S. N. Meningites bacterianas. In: ROSSETTI, M. L.; SILVA, C. M. D.; RODRIGUES, J. J. S. **Doenças infecciosas: diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. p. 74-88.
- BEER, R.; LACKNER, P.; PFAUSLER, B.; SCHMUTZHARD, E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 255, n. 11, p. 1617-1624, 2008.
- BEEK, D. V.; GANS, J.; SPANJAARD, L.; WEISFELT, M.; REITSMA, J. B.; VERMEULEN, M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 351, n. 18, p. 1849-1859, Oct. 2004.
- BEREZIN, E. N.; CARVALHO, L. H.; LOPES, R. C.; SANAJOTTA, A. T.; BRANDILEONE, M. C. C.; MENEGATTI, S.; SAFADI, M. A.; GUERRA, M. L. C. S. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. **Jornal de Pediatría**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 1, p. 19-23, jan./fev. 2002.
- BRANDILEONE, M. C. C.; CASAGRANDE, S. T.; GUERRA, M. L. L. S.; ZANELLA, R. C.; ANDRADE, A. L. S. S.; DI FABIO, L. Increase in numbers of b-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. **Journal of Medical Microbiology**, London, v. 55, p. 567-574, May. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 4. ed. Brasília, DF, 1998. p. 541-569.

BRASIL. Ministério da Educação. Secretaria de Educação Superior. Departamento de Desenvolvimento da Educação Superior. **O acompanhamento das IFES e HU: relatório de atividades 2006**. Brasília, 2006a. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/sesu/arquivos/pdf/CGHU/relatorio_%20cgaihu-2006.pdf>. Acesso em: 26 maio 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de microbiologia clínica para o controle de infecções em serviços de saúde**. Brasília, 2006b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/manuais/microbiologia.asp>. Acesso em: 21 junho 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília, DF, 2007a. p. 541-569.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Informações de Agravo de Notificações. **Casos confirmados de doença meningocócica: Brasil, grandes regiões e unidades federadas, 1990 a 2006**. Brasília, 2007b. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_meningites_brasil.pdf>. Acesso em: 25 maio 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Informações de Agravo de Notificações. **Óbitos de doença meningocócica: Brasil, grandes regiões e unidades federadas, 1990-2006**. Brasília, 2007c. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_obitos_dm_brasil.pdf>. Acesso em: 25 maio 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. **CnesWeb – cadastro nacional de estabelecimento de saúde**. Brasília, 2008a. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5002700009709>. Acesso em: 26 maio 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. **CnesWeb – cadastro nacional de estabelecimento de saúde**. Brasília, 2008b. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5002700009717>. Acesso em 24 nov 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. **CnesWeb – cadastro nacional de estabelecimento de saúde**. Brasília, 2008c. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=5002700009725>. Acesso em 24 nov 2008.

CABRAL, D. B. C.; BEZERRA, P. C.; MIRANDA FILHO, D. B.; MENDIZABAL, M. F. M. A. Importância do exame do líquido de controle em meningite bacteriana como critério de alta. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 2, p. 189-192, mar./abr. 2008.

CAMARGOS, P. A. M.; ALMEIDA, M. S.; FILHO, G. L.; BATISTA, K. W. R.; CARVALHO, A. G. PEREIRA, C. L. Blood stained cerebrospinal fluid responsible for false positive reactions of látex particle agglutination tests. **Journal of Clinical and Pathology**, London, n. 47, n. 12, p. 1116-1117, Dec. 1994.

CARBONNELLE, E. Apport des examens biologiques dans Le diagnostic positif, La détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne. **Médecine et maladies infectieuses**, Grenoble, v. 39, n. 4, p. 581-605, Apr. 2009.

CARVALHANAS, T. R. M. P. Meningites bacterianas. **Prática Hospitalar**. São Paulo, ano VII, n.38, mar./abr. 2005. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2038/paginas/materia%2019-38.html>. Acesso em 25 maio 2008.

CARVALHANAS, T. R. M. P.; BRANDILEONE, M. C. C.; ZANELLA, R. C. Meningites bacterianas. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, p. 15-26, maio 2005.

CARVALHO, D. B.; CANCELIER, A. C. L. Comparação entre achados clínicos e laboratoriais nas meningites assépticas e bacterianas em crianças internadas em Tubarão no período de 2001 a 2004: implicações diagnósticas e prognósticas. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Florianópolis, v. 36, n. 2, p. 56-61, abr./jun. 2007.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Epi Info 2008, versão 3.5.1: programs for use by public health professionals**. Atlanta: CDC, 2008.

CEYHAN, M.; YILDIRIM, I.; BALMER, P.; BORROW, R.; DIKICI, B.; TURGUT, M.; KURT, N.; AYDOGAN, A.; ECEVIT, C.; ANLAR, Y.; GULUMSER, O.; TANIR, G.; SALMAN, N.; GURLER, N.; HATIPOGLU, N.; HACIMUSTAFAOGLU, M.; CELEBI, S.; COSKUN, Y.; ALHAN, E.; CELIK, U.; CAMCIOGLU, Y.; SECMEER, G.; GUR, D.; GRAY, S. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 14, n. 7, p. 1089-1096, July 2008.

CHANG, W. N.; LU, C. H.; HUANG, C. R.; CHUANG, Y. C. Mixed infection in adult bacterial meningitis. **Infectious**, St. Louis, v. 28, n. 1, p. 8-12, 2000.

CHIBA, N.; MURAYAMA, S. Y.; MOROZUMI, M.; NAKAYAMA, E.; OKADA, T.; IWATA, S.; SUNAKAWA, K.; UBUKATA, K. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitidis by real-time PCR. **Journal of Infection and Chemotherapy**, Tokyo, v.15, n. 2, p. 92-98, Apr. 2009.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana: 15º suplemento informativo.** Wayne: CLSI, 2005. (Document M100-S15).

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Padronização dos testes de sensibilidade a antimicrobianos por disco-difusão: norma aprovada – oitava edição.** Wayne: CLSI, 2006a. (Document M2-A8).

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana: 16º suplemento informativo.** Wayne: CLSI, 2006b. (Document M100-S16).

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana: 17º suplemento informativo.** Wayne: CLSI, 2007. (Document M100-S17).

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana: 18º suplemento informativo.** Wayne: CLSI, 2008. (Document M100-S18).

CORREA, J. J.; NAVARRETE, S.; NAVIA, V. M.; RODRÍGUEZ, C. A. Comportamiento de La infección meningea, hospital infantil Concejo de Medellín. **Revista Medicina**, Medellín, v. 12, n. 2, p. 52-59, jul./dic. 1998.

DAVENPORT, M.; VALLE, M. P. D.; GALLEGOS, P.; KANNEMANN, A. L.; BOKSER, V.S. Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, v. 105, n. 5, p. 405-410, Sept./Oct. 2007.

DICKINSON, F. O.; PÉREZ, A. E. Bacterial meningitis in children and adolescents : an observational study based on the national surveillance system. **BMC Infectious Disease**, London, v. 5, n. 103, Nov. 2005.

ESCOSTEGUY, C. C.; MEDRONHO, R. A.; MADRUGA, R.; DIAS, H.G.; BRAGA. R. C.; AZEVEDO, O. P. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 657-663, June 2004.

FARIA, S. M.; FARHAT, C. K. Meningites bacterianas: diagnóstico e conduta. **Jornal de Pediatría**, Porto Alegre, v.78, supl. 1, p. S45-S56, jul./ago. 1999.

FERREIRA, A. A. A.; ALVES, M. S. C. F.; MARINHO, L. A. Perfil etiológico e terapêutico da meningite bacteriana aguda: contribuindo para a vigilância dos serviços de saúde. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 5, p. 140-145, maio/ago. 2006.

FINLAY, F. O.; WITHEROW, H.; RUDD, P. T. Latex agglutination testing in bacterial meningitis. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 73, n. 2, p. 160-161, Aug. 1995.

FOCACIA, R. Meningites agudas. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Veronesi: tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 62, sub. cap. 62.1, p. 1027-1046.

FRANCO, M. C. A.; SANJAD, M. R.; PINTO, P. H. O. Prevalência de meningite em crianças no hospital universitário João Barros Barreto, período de 1995 a 2004. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 20, n. 1, jan./mar. 2006.

GRAY, L. D.; FEDORKO, D. P. Laboratory diagnosis of Bacterial Meningitis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 5, n. 2, p. 130-145, Apr. 1992.

GURLEY, E. S.; HOSSAIN, M. J.; MONTGOMERY, S. P.; PETERSEN, L. R.; SEJVAR, J. J.; MAYER, L. W.; WHITNEY, A.; DULL, P.; NAHAR, N.; UDDIN, A. K. M. R.; RAHMAN, M. E.; EKRAM, A. R. M. S.; LUBY, S. P.; BREIMAN, R. F. Etiologies of bacterial meningitis in Bangladesh: results from a hospital-based study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 81, n. 3, p. 475-483, Mar. 2009.

GUYTON, A. C. **Fisiologia humana**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 97-114.

HARTER, C. D. H. Preliminary antibiotic therapy in bacterial meningitis. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 9, n. 4, p. 343-347, Oct. 1963.

HÖRNER, R.; CATELLAN, M. P.; BERTONCHELI, C. M.; RIGHI, R. A.; OLIVEIRA, L. O.; MENEGHETTI, B.; DAL FORNO, N. L. F.; SALLA, A. Perfil microbiológico das meningites em um hospital público universitário. **Saúde**, Santa Maria, v. 34^a, n. 1-2, p. 22-26, jan./mar. 2008.

HUTTUNEN, P.; LAPPAÇAINEN, M.; SALO, E.; LÖNNQVIST, T.; JOKELA, P.; HYPPIÄ, T.; PELTOLA, H. Differential diagnosis of acute central nervous system infections in children using modern microbiological methods. **Acta Paediatrica**, London, v. 98, n. 8, p. 1300-1306, Apr. 2009.

IARIA, C.; STASSI, G.; COSTA, G. B.; DI LEO, R.; TOSCANO, A.; CASCIO, A. Enterococcal meningitis caused by *Enterococcus casseliflavus*: first case report. **BMC Infectious Disease**, London, v. 5, n. 3, Jan. 2005.

KAIJALAINEN, T.; KHARIT, S. M.; KVENTNAYA, A. S.; SIRKIÄ, K.; HERVA, E.; PARKOV, O. V.; NOHYNEK, H. Invasive infections caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* among children in St. Petersburg, Rússia. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlin, v. 14, n. 5, p. 507-510, May 2008.

KNEEN, R.; SOLOMON, T.; APPLETON, R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection - a disappearing skill? **Archives of Diseases in Childhood**, London, v. 87, n. 3, p. 181-183, Sep. 2002.

KREBS, V. L. J.; RAMOS, S. R. T. S.; PESSOA, G. V. A.; VAZ, F. A. C. Salmonelose no período neonatal: análise de 55 óbitos. **Pediatria**, São Paulo, v. 4, n. 4, p. 293-297, out./dez. 1982.

LANDGRAF, I. M.; ALKMIN, M. G. A.; VIEIRA, M. F.P. Brief communication: bacterial antigen detection in cerebrospinal fluid by the latex agglutination test. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 257-260, Mar./Apr. 1995.

LEE, E. H.; LEWIS, R. F.; MAKUMBI, I.; KEKITIINWA, A.; EDIAMU, T. D.; BAZIBU, M.; BRAKA, F.; FLANNERY, B.; ZUBER, P. L.; FEIKIN, D. R. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine is highly effective in the Ugandan routine immunization program: a case-control study. **Tropical Medicine and International Health**, London, v. 13, n. 4, p. 495-502, Apr. 2008.

LEVY, C.; ROCQUE, F. L.; COHEN, R. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l' enfant en France. **Médecine et maladies infectieuses**, Grenoble, v. 39, n. 7-8, p. 419-431, July/Aug. 2009.

LIMA, M. M. M.; PEREIRA, C. U.; SILVA, A. M. Infecções em dispositivos neurológicos implantáveis em crianças e adolescentes. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 1, p. 118-123, mar. 2007.

LUCENA, R.; FONSECA, N.; NUNES, L. CARDOSO, A.; GOES, J.; CORREIA, M. C.; CARDOSO, E.; QUEIRÓS, F.; ANJOS, L. P.; VILA-NOVA, C.; MELO, A. Intra-hospital lethality among infants with pyogenic meningitis. **Pediatric Neurology**, New York, v. 32, n. 3, p. 180-183, Mar. 2005.

MANI, R.; PRADHAN, S.; NAGARATHNA, S.; WASIULLA, R.; CHANDRAMUKI, A. Bacteriological profile of community acquired acute bacterial meningitis: a ten-year retrospective study in a tertiary neurocare centre in south India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, Bhubaneswar, v. 25, n. 2, p. 108-114, Apr./June 2007.

MANTESE, O. C.; HIRANO, J.; SANTOS, I. C.; SILVA, V. M.; CASTRO, E. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 78, n. 6, p. 467-474, nov./dez. 2002.

MATO GROSSO DO SUL (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. Coordenação Estadual de Vigilância Epidemiológica. SINAN Web (MS/SES/CEVE/SINAN WEB). MACHADO, L. **Publicação eletrônica** – informações sobre notificações do SINAN Web [mensagem pessoal], 2010. Mensagem recebida por <anart.msi@terra.com.br> em 16 jun. 2010.

MATO GROSSO DO SUL (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. Coordenação Estadual de Vigilância Epidemiológica. SINAN Net (MS/SES/CEVE/SINAN NET). MACHADO, L. **Publicação eletrônica** – informações sobre notificações do SINAN Net [mensagem pessoal], 2010. Mensagem recebida por <anart.msi@terra.com.br> em 16 jun. 2010.

MATOS, J. A.; MADUREIRA, D. J.; REBELO, M. C.; HOFER, C. B.; BARROSO, D. E. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* meningitis by polymerase chain reaction amplification of the gene for pneumolysin. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 105, n. 5, p. 559-563, Aug. 2006.

MELLES, C. E. A.; LEE, I. M. L.; TAUNAY, A. E. Pesquisa de antibacterianos no líquido cefalorraquidiano. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 155-159, dez. 1984.

MICROSOFT Office Enterprise 2007: **Office Excel**[®]. [s.1.]: Microsoft Corporation, 2006.

MIZELL, K. N.; CARTER, J. E. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with linezolid. **Southern Medical Journal**, v. 101, n. 5, p. 569-570, May 2008.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; MORENO-CARVALHO, O. A. Etiologia de meningites bacterianas em uma amostra da população de Salvador - Bahia. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 83-87, mar.1998.

NEGRINI, B.; KELLEHER, K.J.; WALD, E. R. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 105, n. 2, p. 316-319, Feb. 2000.

NEWMAN, R. B.; STEVENS, R. W.; AND GAFFAR, H. A. Latex agglutination test for the diagnosis of *Haemophilus influenzae* meningitis. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 76, p. 107-113, July 1970.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS); AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA); CORRDENAÇÃO GERAL DE LABORATÓRIOS DE SAÚDE PÚBLICA (CGLAB/SVS/MS); UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP). **RM controle: medidas de prevenção e controle da resistência microbiana e programa de uso racional de medicamentos em serviços de saúde**. São Paulo: UNIFESP, 2007. Módulo 3. p. 1-24.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS); AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA); CORRDENAÇÃO GERAL DE LABORATÓRIOS DE SAÚDE PÚBLICA (CGLAB/SVS/MS). **Boletim informativo da rede nacional de monitoramento da resistência microbiana em serviços de saúde (Rede RM)**, ano III, n. 1, jul. 2009. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/rede_rm/2009/100709.htm. Acesso em: 15 maio 2010.

OPLUSTIL, C. P.; ZOCCOLI, C. M.; TOBOUTI, N. R.; SINTO, S. I. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2004. P. 122-125.

OXENHANDLER, R. W.; ADELSTEIN, E. H.; ROGERS, W. A. Rheumatoid factor: a cause of false positive histoplasmin latex agglutination. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 5, n. 1, p. 31-33, Jan. 1977.

RIORDAM, F. A. I.; CANT, A. J. When to do a lumbar puncture. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 87, n. 3, p. 235-237, Sep. 2002.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 1188-1189.

ROMANELLI, R. M. C.; ARAÚJO, C. A.; DIAS, M. W.; BOUCINHAS, F.; CARVALHO, I. R.; MARTINS, N. R. L.; FREIRE, H. B. M. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 1, p. 24-30, jan./fev., 2002.

ROSSI, F.; ANDREAZZI, D. B. **Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 27-94.

ROSSI, P. G.; MANTOVANI, J.; FERRONI, E.; FORCINA, A.; STANGHELLINI, E.; CURTALE, F.; BORGIA, P. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of a integrated surveillance system. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 9, n. 13, p. 1-10, Feb. 2009.

ROSSONI, A. M. O.; COSTA, L. M. D.; BERTO, D. B.; FARAH, S. S.; GELAIN, M.; BRANDILEONE, M. C. C.; RAMOS, V. H. M.; ALMEIDA, S. M. Acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to the antimicrobial agents and their serotypes. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 66, n. 3-A, p. 509-515, Dec. 2008.

SANOU, I.; KI-ZERBO, G.; BICABA, I.; OUÉDRAOGO-TRAORÉ, R.; SANGARÉ, L.; KYÉLEM, N. Méningites à salmonelles: à propôs de 11 cas colligés au centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso). **Médecine et maladies infectieuses**, Grenoble, v. 32, n. 8, p. 427-431, Aug. 2002.

SANTOS, L. C.; SIMÕES, J.; SEVERO, M.; VAZQUEZ, J.; LECOUR, H. Bacterial meningitis in na urban área: etiologic study and prognostic factors. **Infection**, St. Louis, v. 35, n. 6, p. 406-413, Dec. 2007.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. **Meningites: manual de instruções: critérios de confirmação e classificação**. São Paulo, 2003. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/resp/manu_classmen.pdf. Acesso em: 27 maio 2008.

SCAPELLATO, P. G.; ORMAZABAL, C.; SCAPELLATO, J. L.; BOTTARO, E. G. Meningitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* duccessfully treated with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 43, n. 7, p. 3578-3579, July 2005.

SCARBOROUGH, M.; THWAITES, G. E. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. **Lancet Neurology**, London, v. 7, n. 7, p. 637-648, July 2008.

SEEHUSEN, D. A.; REEVES, M. M.; FOMIN, D. A. Cerebrospinal Fluid Analysis. **American Academy of Family Physicians**, Leawood, v. 68, n. 6, p. 1103-1108, Sept. 2003.

SHOTT, S. **Statistics for health professionals**. London: W.B. Saunders Company, 1990.

SILBERT, S.; ROSA, D. D.; MATTE, U.; GOLDIM, J. R.; BARCELLOS, S. H.; PROCIANOY, R. S. Staphylococcus sp. Coagulase-negativa em hemoculturas de pacientes com menos de sessenta dias de idade: infecção versus contaminação. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 3, p. 161-165, maio/jun. 1997.

SILVA, P. S. L.; MONTEIRO NETO, H.; SEJAS, L. M. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcus ventriculitis in a child. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, n. 2, p. 297-299, Apr. 2007.

SIMÕES, L. L. P.; ANDRADE, A. L. S. S.; LAVAL, C. A.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; MARTELLI, C. M. T.; ALVES, S. L. A.; ALMEIDA, R. M.; ANDRADE, J. G. Impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae* b na redução de meningites, Goiás. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 664-670, out. 2004.

SMITH, P. B.; GARGES, H. P.; COTTON, C. M.; WALSH, T. J.; CLARK, R. H.; BENJAMIN JR, D. K. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. **American Journal Perinatology**, New York, v. 25, n. 7, p. 421-426, Aug. 2008.

SMITH, G. P.; KJELDSBERG, C. R. Líquido cefalorraquidiano, sinovial e outros líquidos corporais. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 19. ed. São Paulo: Manole, 2002. cap. 19, p. 457-467.

STELLA-SILVA, N.; OLIVEIRA, S. A.; MARZOCHI, K. B. F. Doença meningocócica: comparação entre formas clínicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 3, p. 304-310, maio/jun. 2007.

STEVENSON, K. B.; MURRAY, E. W.; SARUBBI, F. A. Enterococcal meningitis: report of four cases and review. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 18, n. 2, p. 233-239, Feb. 1994.

SUCCI, R. C. M. Perfil etiológico das meningites bacterianas na infância: uma realidade transitória. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 6, p. 445-446, nov./dez. 2002.

SURINDER, K.; BINEETA, K.; MEGHA, M. Latex particle agglutination teste as an adjunct to the diagnosis of bacterial meningitis. **Indian Journal of Medical Microbiology**, Bhubaneswar, v. 25, n. 4, p. 395-397, Oct./Dec. 2007.

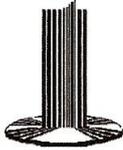
TAUNAY, A. E.; FERNANDES, S. A.; TAVECHIO, A. T.; NEVES, B. C.; DIAS, A. M. G.; IRINO, K. The role of Public Health Laboratory in the problem os salmonellosis in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 119-127, Mar./Apr. 1996.

- THEODORIDOU, M. N.; VASILOPOULOU, V. A.; ATSALI, E. E.; PANGALIS, A. M.; MOSTROU, G.; SYRIOPOULOU, V. P.; HADJICHRISTODOULOU, C. S. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 7, n. 101, Aug. 2007.
- THOMAS, L.; KREBS, J. C. A review of statistical power analysis software. **Bulletin of the Ecological Society of America**, New York, v. 78, n. 2, p. 128-139, 1997.
- TIQUE, V.; ALVIS, N.; PARODI, R.; BUSTOS, A.; MATTAR, S. Meningitis agudas en Córdoba, Colombia 2002-2004. **Revista de Salud Pública**, Bogotá, v. 8, n. 1, p. 33-46, mayo 2006.
- TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O. F.; CANDEIAS, J. A. N. **Microbiologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
- VARON, E. Actualisation de l'épidémiologie dès méningites bactériennes aiguës chez l'adult en France. **Médecine et maladies infectieuses**, Grenoble, v. 39, n. 7-8, p. 432-444, July/Aug. 2009.
- VIEIRA, J. F. S. Incidência de meningite em pacientes de 0–12 anos no Instituto de Medicina Tropical de Manaus. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 59, n. 2-A, p. 227-229, jun. 2001.
- VIEIRA, A. C.; GOMES, M. C.; ROLO-FILHO, M.; EUDES-FILHO, J.; BELLO, E. J. M.; FIGUEIREDO, R. B. *Streptococcus pneumoniae*: estudo das cepas isoladas de líquido. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 71-78, jan./fev. 2007.
- WANG, K. W.; CHANG, W. N.; SHIH, T. Y.; HUANG, C. R.; TSAI, N. W.; CHANG, C. S.; CHUANG, Y. C.; LILIANG, P. C.; SU, T. M.; RAU, C. S.; TSAI, Y. D.; CHENG, B. C.; HUNG, P. L.; CHANG, C. J.; LU, C. H. Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features and outcomes. **Japan Journal Infectious Diseases**, Tokyo, v. 57, n. 2, p. 44-48, Mar./Apr. 2004.
- WEBER, F. T.; DIAS, C.; COSTA, M. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and genotypic characterization of erythromycin-resistant strains in Porto Alegre, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 1-5, Jan./Mar. 2010.
- WEISS, D. P. L.; COPLAN, P.; GUESS, H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997 a 1998. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 249-255, June 2001.
- ZANELLA, R. C.; VALDERATO, F.; LOVGREN, M.; TYRREL, G. L.; BOKERMANN, S.; ALMEIDA, S. C.; VIEIRA, V. S.; BRANDILEONE, M. C. First confirmed case of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with vanA phenotype from Brazil: isolation from a meningitis case in São Paulo. **Microbiology Drugs Resistance**, New York, v. 5, n. 2, p. 159-162, Summer 1999.

**APÊNDICE A – AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LIQUÓRICOS UTILIZADOS NO
DIAGNÓSTICO DE MENINGITES BACTERIANAS EM HOSPITAIS DE GRANDE
PORTE DE CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL, 2005-2008**

Amostra N°.	Nome	Sexo	Prontuário	Data de Nascimento	Data da Coleta
Citologia Global (Leucócitos / mm ³)	Citologia Diferencial (%)	Glicose (mg/dL)	Proteína (mg/dL)	Bacterioscopia	Cultura
Aglutinação Látex	Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos	Data da Alta	Motivo da Alta		

**ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
(CEP/UFMS)**



**Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS**



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1356 do Pesquisador Fernando Aguilar Lopes intitulado “Avaliação de parâmetros líquóricos utilizados no diagnóstico de meningites bacterianas em hospitais de grande porte de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2005-2008”, foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 07 de maio de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 08 de maio de 2009.