

PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS MENINGITES EM UM HOSPITAL PÚBLICO UNIVERSITÁRIO

Microbiological profile of meningitis in a public school hospital

Rosmari Hörner¹, Márcia Pavanello Catellan², Cláudia de Mello Bertoncheli³, Roselene Alves Righi⁴, Loiva O. de Oliveira⁴,
Bettina Meneghetti⁴, Nara L. Fração Dal Forno⁴, Adenilde Salla⁴

RESUMO

As meningites infecciosas constituem um importante problema de saúde pública sendo responsáveis por elevadas taxas de morbidade e mortalidade em crianças e adolescentes. O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência dos principais patógenos responsáveis por meningites isolados em pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM - Santa Maria - RS). Foram analisadas 437 amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes internados com suspeita de meningite, no período de 01/10/2003 a 31/01/2005. Este estudo retrospectivo foi efetuado utilizando os resultados constantes nas fichas de trabalho das amostras de LCR analisadas empregando-se técnica de rotina no Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário de Santa Maria. Em 64 (14,64%) das amostras foi identificado o agente etiológico. Os organismos mais comumente identificados foram *Staphylococcus epidermidis* (n= 13; 19,7%), *Cryptococcus neoformans* (n= 10; 15,50%) e *Staphylococcus aureus* (n= 6; 9,09%). Todos os casos que apresentaram etiologia por *Cryptococcus neoformans* estavam associados à infecção por HIV. É aconselhável que seja efetuado o monitoramento contínuo do perfil etiológico das meningites: cada instituição deve se basear em seus dados para direcionar a terapia antimicrobiana empírica e a identificação da infecção versus contaminação.

Descritores: Meningite, perfil etiológico, terapia antimicrobiana.

SUMMARY

The infectious meningitis is an important problem of public health and it is responsible for increased rates of morbidity and mortality in children and adolescents. The objective of this study was to determine the prevalence of the main pathogens responsible for meningitis isolated in hospitalized patients in the University Hospital of Santa Maria (HUSM - Santa Maria - RS). To accomplish that, the results of 437 samples of cerebrospinal fluid (CSF) of patients interned with suspicion of meningitis in the HUSM from 10/01/2003 to 01/31/2005 were analyzed. This retrospective study was performed utilizing the files containing the results of the samples examined through the routine techniques in the Laboratory of Bacteriology of the HUSM. The etiologic agent was identified in 64 (14.64%) of the 437 samples. *Staphylococcus epidermidis* (n= 13; 19.7%), *Cryptococcus neoformans* (n= 10; 15.50%) and *Staphylococcus aureus* (n= 6; 9.09%) were the most prevalent agents. All the cases whose etiology was *Cryptococcus neoformans* comprised HIV positive patients. It is recommended to keep the etiological profile of meningitis continuously monitored: each institution must be based on its own data to guide the empirical antimicrobial therapy and the identification of infection versus contamination.

Keywords: Meningitis, etiological profile, antimicrobial therapy.

INTRODUÇÃO

As meningites infecciosas constituem um importante problema de saúde pública mundial e do Brasil, fazendo parte do

grupo de doenças cuja notificação é compulsória e de investigação obrigatória pelo sistema de vigilância

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário de Santa Maria (LAC-HUSM) e no Laboratório de Bacteriologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS.

¹Professora Adjunta da disciplina de Microbiologia Clínica da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

²Farmacêutica bioquímica aluna do Curso de Especialização em Laboratório Clínico - UFSM/DACT

³Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Área de Análises Clínicas - CCS UFSM

⁴Farmacêutica bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria setor de Bacteriologia (LAC-HUSM)

Apoio: FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa - Universidade Federal de Santa Maria - UFSM - RS)

epidemiológica. Elas são responsáveis por elevada morbidade e mortalidade em crianças e adolescentes^{2,3,4}, sendo que a maioria dos casos de meningite bacteriana ocorre nos primeiros dois anos de vida². Conhecer o perfil etiológico dessa doença em uma instituição, cidade, estado, região ou país, antes de ser uma simples curiosidade dos profissionais que trabalham na saúde, tem valor fundamental sendo muito importante o isolamento do patógeno envolvido, nas decisões terapêuticas e profiláticas, além de permitir a diferenciação entre infecção e contaminação⁵.

A palavra meningite por muito tempo tem sido responsável por um certo grau de pavor entre os familiares dos pacientes que adquiriram esta infecção. Na época pré-antibiótica, o grau de letalidade da meningite bacteriana era de quase 100%, e os raros sobreviventes apresentavam seqüelas neurológicas graves. Atualmente, uma faixa compreendida entre 5% a 40%^{1,3} não sobrevivem em decorrência da meningite infecciosa, ficando na dependência de fatores como o tipo de patógeno envolvido, idade do paciente, estado de imunocompetência/imunodepressão e instituição imediata e efetiva do tratamento antimicrobiano.

Historicamente, os três mais importantes patógenos da meningite bacteriana são *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo)^{4,5,6,7}. Porém, o perfil etiológico das meningites infecciosas mudou significativamente nos últimos anos⁵.

O objetivo do presente estudo foi analisar o perfil etiológico das meningites infecciosas nos pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), o qual constitui referência no atendimento de 32 municípios vizinhos. Procuramos também, avaliar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos envolvidos.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo foi realizado na cidade de Santa Maria, RS, no período de 01/10/2003 a 31/01/2005, e inclui dados das culturas de 437 amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes internados no HUSM, com suspeita de meningite infecciosa. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUSM, segundo metodologia e técnicas habituais. As amostras de LCR foram semeadas nos meios de cultivo tradicionalmente empregados^{8,9,10} para recuperação dos principais agentes etiológicos das meningites, (ágar sangue de carneiro a 5%, ágar chocolate, caldo BHI e/ou frasco de hemocultura pediátrica BACTEC 9120 e ágar MacConkey). Os meios foram colocados em estufa bacteriológica a 350C, por 24-72 h, em atmosfera de 5-10 % de CO₂.

A pesquisa de antígenos polissacarídicos liberados diretamente no líquido, quando solicitada, foi realizada utilizando

o sistema comercial SLIDEX MENINGITE - Kit 5 da BioMérieux - SA, o qual emprega a reação de aglutinação de partículas de látex sensibilizadas por anti-soros específicos. Esta técnica imunológica representa procedimento importante quando o paciente já recebeu tratamento antimicrobiano, o que pode inibir o desenvolvimento microbiano na cultura. Porém, o resultado da pesquisa de antígenos depende do nível antigênico presente na amostra, não substituindo a cultura, a qual deve sempre ser realizada.

Juntamente com o exame bacteriológico foi efetuado o bacterioscópico, empregando a coloração de Gram e para a pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) utilizou-se a coloração de Ziehl-Neelsen.

O exame com tinta Nankin também foi efetuado, quando solicitado, para detectar a cápsula polissacarídica refringente do *Cryptococcus neoformans*. A identificação e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados foram efetuados utilizando automação (MicroScan - Dade Behring) e através da metodologia de difusão de discos segundo Kirby-Bauer¹¹. Não foi utilizado o disco de cefoxitina 30 µg para prever a sensibilidade à oxacilina, mas somente o disco de oxacilina 1 µg. A identificação do *Cryptococcus neoformans* foi realizada através da semeadura em ágar Sabouraud.

Todos os dados dos casos de meningite correspondente aos anos de 2002 a 2004, digitados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN- cidade de Santa Maria) local¹², também foram avaliados. O SINAN é uma base de dados com abrangência local, regional e nacional sobre agravos de notificação compulsória, o qual representa uma fonte de dados passíveis de serem utilizados para avaliar a assistência aos agravos cobertos por esse sistema, incluindo as meningites.

RESULTADOS

No período de 1 ano e 3 meses do estudo, foram internados no HUSM, 437 pacientes com suspeita de meningite infecciosa. O agente etiológico foi identificado de modo definitivo em 64 (14,64%) amostras, através do isolamento do microrganismo na cultura e/ou pesquisa do antígeno no LCR. Os organismos mais comumente identificados foram *Staphylococcus epidermidis* (n= 13; 19,7%), *Cryptococcus neoformans* (n= 10; 15,15%) e *Staphylococcus aureus* (n= 6; 9,09%). Na Tabela 1 está representado o perfil dos agentes etiológicos isolados neste estudo. O LCR de 11 (17,19%) pacientes com sorologia positiva para HIV foram analisados nesse trabalho: em 10 (90,91%) foi isolado o fungo leveduriforme *Cryptococcus neoformans* e em 1 (9,09%) o coco Gram-positivo *Staphylococcus epidermidis*.

Tabela 1- Distribuição dos agentes etiológicos isolados em cultura do LCR dos pacientes internados no HUSM com meningite infecciosa no período de 01/10/2003 a 31/01/2005

Microrganismo	No de isolamentos	%
S. epidermidis	13	19,7
C. neoformans	10	15,2
S.s aureus	6	9,1
Staphylococcus haemolyticus	4	6,1
Streptococcus pneumoniae	4	6,1
Escherichia coli	4	6,1
Neisseria meningitidis grupo B	2	3,0
Micrococcus sp.	2	3,0
Pseudomonas aeruginosa	2	3,0
Serratia marcescens	2	3,0
Staphylococcus sp. coagulase negativa	2	3,0
Outros*	15	22,7
Total	66**	100

Outros*: fazem parte os seguintes microrganismos, todos com "n" = 1: Neisseria meningitidis grupo C, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus auricularis, Enterococcus faecalis, Proteus vulgaris, Klebsiella oxytoca, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus cohnii, Staphylococcus warneri, Acinetobacter lwoffii, Leclercia adecarboxylata, Enterococcus sp., Enterococcus faecium, Streptococcus sp., Haemophilus influenzae tipo b.

**O número de pacientes com agente etiológico identificado de modo definitivo, isto é, com microrganismo isolado na cultura do LCR foi 64, porém o número total de isolamentos correspondeu a 66 microrganismos pois, em dois pacientes, do sexo masculino, foram isoladas duas bactérias, a saber: S. aureus/E. faecalis e Proteus vulgaris/Klebsiella oxytoca.

Na análise dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) efetuados das amostras as quais foram isolados cocos Gram-positivos encontrou-se 100 % de sensibilidade à vancomicina e 42 % à oxacilina. Dos 13 S. epidermidis isolados, 6 (46,2%) foram resistentes à oxacilina (Staphylococcus epidermidis resistente a metilicina - MRSE) e dos 6 S. aureus, 2 (33,34%) apresentaram este tipo de resistência (Staphylococcus aureus resistentes a metilicina - MRSA). No TSA dos bacilos Gram-negativos (n=12), 2 (16,7%) amostras apresentaram resistência ao imipenem e ao aztreonam e em 6 (50 %) deles, a automação indicou suspeita de β -lactamase de espectro ampliado (ESBL). Para as amostras suspeitas de ESBL não foram efetuados os testes confirmatórios segundo o NCCLS¹¹; somente foi liberada a suspeita no resultado da cultura.

DISCUSSÃO

O diagnóstico das meningites infecciosas com a identificação do agente etiológico possibilitando a redução do espectro do antibiótico utilizado é fundamental para se evitar associações desnecessárias ou o uso indiscriminado de antimicrobianos de largo espectro⁴.

A identificação de 85,36% de indeterminação etiológica na presente investigação é considerada extremamente elevada e se assemelha ao estudo realizado em 1999, em um hospital público em Minas Gerais⁴, onde este índice ficou pela metade (46,8% de indeterminação). A similaridade não fica somente nos números encontrados nos dois trabalhos mas também no alerta para a urgência de melhoria das condições de estocagem e de transporte das amostras líquóricas.

Comparando nossos dados laboratoriais com os fornecidos pelo SINAN local neste período (cidade de Santa Maria), encontramos uma diferença significativa: no ano de 2004 foram notificados no SINAN 70 casos de diagnóstico provável de meningite (por alteração do liquor rotina), porém deste total, somente 59 foram confirmados (por isolamento em cultura e/ ou presença do antígeno)¹².

Em relação à meningite criptocócica a qual ocupou em nosso estudo a segunda posição em frequência de isolamento com 15,2% (todos relacionados a pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA, se assemelhou ao realizado no Hospital público do Rio de Janeiro, RJ, entre 1986 e 2002 no qual a meningite criptocócica ocupou o primeiro lugar com 12,3% dos isolamentos¹.

Em relação à meningite causada por Haemophilus influenzae b (Hib), o único caso registrado referiu-se à idade inferior a um ano, sendo que nos anos de 2002 e 2003 o SINAN do Estado do Rio Grande do Sul não registrou nenhum caso de meningite devido ao Hib. A redução da incidência da meningite por Hib deve-se à introdução da vacina contra Hib conjugada com a proteína diftérica, que no Brasil, foi incorporada à rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em meados de 1999; porém publicações sobre o impacto da vacinação ainda são escassas¹⁰. Mas, estudos recentes têm documentado a emergência de doença invasiva causada por H. influenzae não b e não encapsulado e ainda a re-emergência do Hib onde a vacina foi introduzida a mais de uma década, causando inquietação nos pesquisadores¹⁵. Achados deste tipo reforçam a necessidade de manutenção de um sistema de vigilância eficiente pós-vacinação e reorganização de estratégias laboratoriais para a detecção e sorotipagem do H. influenzae¹⁰, uma vez que o aparecimento do sorotipo "a" após a introdução da vacina contra o Hib foi recentemente documentado no

Brasil¹³.

Em referência à meningite meningocócica, houve prevalência em nosso estudo *Neisseria meningitidis* pertencente ao sorogrupo B, seguido do C o que difere do levantamento efetuado em cidades do Vale do Paraíba e Litoral Norte/SP, no período de 1996 a 2000 e analisadas no Setor de Bacteriologia do Laboratório I do Instituto Adolfo Lutz (IAL) de Taubaté¹⁴, onde a maior incidência foi do sorogrupo C seguida do B.

A meningite estafilocócica, especificamente o *S. epidermidis*, constituiu a etiologia de meningite bacteriana mais freqüente em nosso estudo, com 19,7% (n= 13). Em estudo de vigilância realizado na cidade do Rio de Janeiro, RJ, no período de 1986 a 2002, a meningite estafilocócica apresentou a quarta colocação entre as bacterianas, porém foi a responsável pela maior incidência de seqüelas (26,7%) e pelo maior tempo médio de permanência hospitalar (56,5 dias)¹. Atualmente ainda não foi possível desintegrar o paradigma que relaciona o SCN: infecção versus contaminação. Na última década o SCN surgiu como uma bactéria fortemente associada a septicemias em unidades de tratamento intensivo¹⁵. *S. epidermidis* constitui um dos principais residentes na pele humana, e pode ser introduzido nos Centros de Terapia intensiva (CTI) pelos pacientes ou pelo serviço médico e paramédico e causar infecções oportunistas durante e depois dos procedimentos invasivos¹⁶. Ao mesmo tempo que em certos casos o SCN presente na pele pode ser coletado junto com o sangue e LCR, não estando associado a nenhum processo infeccioso, em outros casos pode ser coletado a partir do sangue e LCR e estar diretamente associado a processos infecciosos graves¹⁵. Um estudo realizado na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre concluiu que a probabilidade de crescimento de *Staphylococcus sp. coagulase negativa* em uma hemocultura geralmente é tardia, e a média de idade do grupo infectado neste trabalho foi de 12,36 dias, concordando com o achado em outros trabalhos¹⁵. As infecções causadas por *S. epidermidis* e *S. aureus* estão entre as mais freqüentes causas de infecções associadas aos serviços de saúde e comunitárias¹⁷. Os estafilococos causam uma grande porcentagem de infecções devido à sua capacidade de formação de biofilmes em implantes médicos e cateteres vasculares e dano nos tecidos¹⁷.

Com referência ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos envolvidos nesse estudo, especificamente no que se refere ao *S. epidermidis*, seu nível de resistência à oxacilina não é alarmante como o relatado em outros centros nos quais chega a alcançar 80% dos isolados clínicos¹⁶. Em relação à resistência dos Gram-negativos envolvidos neste estudo, especificamente as cepas produtoras de ESBL, atualmente realiza-se a pesquisa deste mecanismo utilizando a técnica de sinergismo por disco difusão. Na tentativa de contornar os principais problemas com Gram-negativos e Gram-positivos que podem envolver o TSA utilizando a automação, foi implantado na rotina do LAC de Microbiologia deste nosocômio a realização concomitante do antibiograma pela metodologia manual e

automação.

Com este estudo concluímos que a monitorização contínua do perfil dos agentes prevalentes em cada instituição hospitalar e de sua sensibilidade, bem como a integração de dados do setor de bacteriologia e infectologia é fundamental para a correta interpretação dos agentes envolvidos nas infecções e para a escolha antimicrobiana.

AGRADECIMENTO:

À Maristela Rampel Ebert, funcionária da 4a Coordenadoria Regional de Saúde da cidade de Santa Maria.

REFERÊNCIAS

1. Escosteguy CC; Medronho RA; Madruga R et al. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. Rev. de Saúde Pública, 2004; 38,657.
2. Kmetzsch CI; Schermann MT; Santana JCB et al. Meningites por *Haemophilus influenzae b* após a implantação da vacina específica. J. Pediatr. 2003; 79, 530.
3. Mantese OC; Hirano J; Santos IC et al. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. J. Pediatr. 2002; 78, 467.
4. Romanelli RMC, Araújo, CA, Dias, MW et al. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. J.Pediatr. 2002; 78, 24.
5. Succi RCM. Perfil etiológico das meningites bacterianas na infância - uma realidade transitória. J.Pediatr. 2003; 78, 445.
6. Boustkela MAL; Grisi, S.; Escobar, A.M.U. Aspectos epidemiológicos da infecção por *Haemophilus influenzae* tipo b. Ver. Pan. Sal. Pub. 2000; 7, 332.
7. Kay R; Wu A. Infections of the nervous system: na update on recent developments. Hong Kong Medical Journal, 2001; 7, 67.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Principais Síndromes Infecciosas - Módulo I - In: Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em serviços de Saúde. Brasília (DF); 2004, p. 32-37. Disponível em http://www.ccih.med.br/mod_1_2004.pdf, acessada em 20 abril 2005.
9. Oplustil CP; Zoccoli CM; Tobouti NR; Sinto SI. Cultura do líquido cefalorraquidiano In: Procedimentos básicos em Microbiologia Clínica, Editora Sarvier. São Paulo, 2004, . p. 122-25.
10. Simões LLP; Andrade ALSS; Laval CA et al. Impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae b* na redução de meningites, Goiás. Rev. Saúde Pública. 2004, 38, 664.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. fourteenth Informational Supplement - NCCLS document M100-S14. National Committee for Clinical Laboratory Standards Institut, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania

19087-1898 USA, 2004.

12. Investigação de meningite - SINAN - Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação referentes aos anos de 2002 a 2004, gentilmente cedidos pela 4a Coordenadoria Regional de Saúde de Santa Maria RS.

13. Ribeiro GS; Reis JN; Cordeiro SM; Lima JB; Gouveia EL; Petersen M et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of immunization in Brazil. *J. Infect. Dis.* 2003,187,109.

14. Lopes M; Santos SIS. Contribuição de amostras de sangue no diagnóstico laboratorial da doença meningocócica. *Ver. do Inst. Adolfo Lutz.* 2002; 61,45.

15. Silbert S; Rosa DD; Matte U et al. Staphylococcus sp. Coagulase-negativa em hemoculturas de pacientes com menos de sessenta dias de idade: infecção versus contaminação. *J. Pediatr.* 1997, 73, 161.

16. Eggimann P; Pittet D. Catheter-related infections in Intensive Care Units: na Overview with Special Emphasis on Prevention. *Adv. Sepsis,* 2000, 1, 2.

17. El-Azizi M; Rao S; Termkiat K et al. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrobiol.* 2005, 4, 2.

Endereço para correspondência:

Rosmari Hörner

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria RS - CEP: 97110-970

Telefone: (55) 3220-8464 - Fax: (55) 3220-8018

e-mail: rosmari.ufsm@gmail.com