

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**Comparação do líquor coletado por Punção Lombar e pela Derivação
Ventricular Externa para o diagnóstico de infecção do sistema nervoso
central em pacientes com ventriculostomia**

Guilherme Finger

PORTO ALEGRE, 2019

Universidade Federal do Rio Grande Do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Comparação do liquor coletado por Punção Lombar e pela Derivação
Ventricular Externa para o diagnóstico de infecção do sistema nervoso
central em pacientes com ventriculostomia**

Guilherme Finger

**Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio
Stefani**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família, meus pais, que sempre estiveram do meu lado indubitavelmente, dando suporte e apoio; nunca mediram esforços, para fornecer todas as condições ao meu estudo.

Agradecimentos

Aos pais: ao pai Hamilton Rodrigues Finger e mãe Elisabete de Fátima Tomazoni Finger que sempre foram minha inspiração e modelo de dedicação, responsabilidade, trabalho sério, correto e ético. Agradeço pelo apoio incondicional, estímulo e suporte ao longo de todos os anos e fases da minha vida, que culminam em mais uma conquista e dão força para as próximas. E que no fim, é o que faz tudo valer a pena.

Aos preceptores da residência, mestres na formação do conhecimento e incentivadores. Agradecimento em especial aos doutores: Dr André Martins de Lima Cecchini, chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor, grande apoiador e incentivador da realização do mestrado durante o período de residência, cuja autorização e suporte permitiram que eu alcançasse esse objetivo de vida; ao Dr Paulo Valdeci Worm, chefe dos residentes do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor, cujo incentivo, orientação, ensinamentos e permissão foram essenciais para a realização deste trabalho; ao Dr Samir Cezimbra dos Santos, fundamental em todo o processo deste projeto - desde as primeiras conversas sobre mestrado e explicações do que seria necessário para realizá-lo - por me apresentar ao meu orientador e por dar suporte e apoio na aprovação e permissão da realização do projeto no Hospital Cristo Redentor quando houveram pequenas resistências; ao Dr Pasquale Gallo cujos anos de experiência e perspicácia no manejo do paciente neurocrítico permitiram-me perceber um detalhe que foi a pergunta inicial desta tese de mestrado, que por anos foi dita, mas precisava apenas de um discípulo para ouvi-lo e testá-la.

Aos colegas de residência, pelo apoio durante todas as etapas do projeto e por nunca reclamaram ou negaram a resposta da pergunta diária, “Tem liquor de DVE?”, a qual perdurou 2 anos e 8 meses. Meus sinceros agradecimentos pela ajuda prestada.

Ao meu orientador, Dr Marco Antonio Stefani, pelo apoio na iniciativa da pesquisa e no tema proposto, por toda orientação quanto ao andamento do projeto, interpretação dos dados, estruturação do trabalho e ensinamentos fornecidos a mim durante esse convívio.

RESUMO

Pacientes pós-operatórios de neurocirurgia portadores de ventriculostomia que apresentam quadro febril e alterações sistêmicas sugestivas de infecção necessitam ser investigados quanto à possibilidade de infecção do sistema nervoso central (SNC). O diagnóstico desta situação baseia-se em achados microbiológicos e bioquímicos do liquor. Contudo, a coleta deste material pode ser obtida por dois sítios distintos (espaço subaracnóide e ventrículos cerebrais), cuja coleta de cada sítio é considerada o padrão ouro para diagnóstico de meningite ou ventriculite, respectivamente. A coleta de apenas um destes sítios pode promover resultado duvidoso ou falso negativo, o que retarda o início do manejo adequado destes pacientes aumentando sua morbimortalidade.

Ademais, alterações liquóricas secundárias ao processo inflamatório pelo ato cirúrgico ou pela patologia de base são semelhantes às presentes nas infecções do SNC. Diferenciar os casos de meningite asséptica das meningites bacterianas no cenário pós-operatório é uma tarefa difícil, e com frequência não consegue-se evitar o uso de antibioticoterapia desnecessária.

Diante deste cenário, os autores estudaram as análises bioquímicas e microbiológicas dos pacientes portadores de ventriculostomia que estavam sob suspeita de infecção do SNC e, então, avaliaram se há correlação entre os achados destas amostras e se a acurácia diagnóstica de ambos os sítios se equivale.

O projeto foi realizado pelo Departamento de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor. O tamanho amostral foi definido através de um estudo piloto, que indicou a necessidade de 141 amostras para obter-se um poder de 95%. Os pacientes pós-operatórios de neurocirurgia portadores de ventriculostomia, que apresentassem febre e respeitavam os critérios de inclusão e exclusão foram submetidos a coletas de liquor por PL e pela DVE. As amostras foram analisadas conforme os critérios do CDC para determinar o diagnóstico de infecção, assim como a sensibilidade de cada sítio. A correlação diagnóstica entre os sítios de coleta foi avaliada através do Índice do Coeficiente de Concordância de Kappa.

As 141 amostras foram coletadas em 108 paciente, sendo a maioria do sexo feminino (58,3%) e a média de idade de 57,81 anos. A principal patologia intracraniana que indicou a colocação da DVE foi HSA, seguida de AVEh paracapsular com hemoventrículo. Entre as 282 amostras, 102 foram compatíveis com infecção.

Avaliando-se isoladamente, 70 das 141 amostras coletadas pela PL e 32 das 141 amostras coletadas da DVE foram compatíveis com infecção. Analisando-se os 70 casos de meningite, em 25 casos o líquor coletado pelo sistema da DVE do mesmo paciente também foi compatível com infecção (ventriculite), mas em 35 casos apenas o líquor coletado pela PL foi compatível com infecção. Por sua vez, nos casos de ventriculite, apenas 7 não tinham alterações compatíveis com infecção na amostra coletada pela PL. Ou seja, 45 (58,44%) casos foram compatíveis com meningite, 7 (9%) casos de ventriculite e 25 (32,46%) casos de meningo-ventriculite. O Coeficiente de Concordância de Kappa entre os resultados da PL e da DVE foi de 0.260.

Este trabalho demonstrou que todos pacientes submetidos a neurocirurgias e portadores de DVE que evoluem com quadro sugestivo de infecção requerem investigação líquórica tanto do sistema ventricular (DVE) quanto do espaço subaracnóide (PL). A coleta de líquor apenas do sistema de DVE apresenta baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo, portanto, sua coleta isoladamente não permite a exclusão do SNC como foco infeccioso. A complementação da investigação com PL apresenta uma sensibilidade 2,18 vezes maior para diagnóstico de infecção, além de uma maior segurança na exclusão diagnóstica quando, juntamente com o LCR da DVE, não tiver critérios de infecção.

ABSTRACT

The placement of an EVD is a surgical procedure performed in cases of severe pathologies in the brain. This catheter allows continuous intensive neurological monitoring and also is a temporary treatment for intracranial hypertension, since the drainage of the CSF helps to regulate the pressure inside the skull. The EVD is commonly placed in patients with hydrocephalus, SAH, deep brain hematomas or other conditions that impair the CSF flow through the ventricles towards the veins in the skull.

Even though the EVD placement in the frontal horn of the lateral ventricle has a low risk of complications, its presence increases the risk of CNS infection. Early diagnosis of CNS infection is a challenge for physicians since neurologic clinical signs and symptoms are vague. Moreover, according to the medical literature, biochemical evaluation of the CSF collected from the EVD are usually not helpful for the diagnosis of infection, especially in patients with SAH, hemoventricles or who has recently been submitted to brain surgery, since the CSF alterations seen in those conditions are difficult to be differentiated from the alterations found in infected patients.

The proper and reliable diagnosis of CNS infection is of major importance, and the earlier the diagnosis is sealed or ruled out, the lower is the morbimortality of this condition. According to most authors, antibiotics must be initiated as soon as the first sign of CNS infection appears and the CSF is collected for analysis. However, unnecessary use of antibiotics is also hazardous for the patients, with risk of hepatic or renal failure, and may induce bacterial resistance. Possibly the analysis of the CSF collected from a different compartment, may have a higher sensibility for the diagnosis of CNS infection; and if the sample is not suggestive of infection, physicians will be more confident to discard CNS infection.

Authors conducted a transversal study at the Neurosurgery Department of Cristo Redentor Hospital. Sample size was calculated based on the results of a pilot study, which indicated that in order to achieve a power of 95%, a total of 141 samples was required. Post-neurosurgical patients harboring a ventriculostomy who developed fever and signs of infection, who respected the inclusion and exclusion criteria, were included and submitted to the CSF analysis collected by LP and also from the EVD. The diagnosis of infection was based on the CDC criteria. The diagnosis sensibility and the results correlation were analyzed using the Kappa Index.

The 141 samples were collected from 108 patients, mostly females (58,3%) with a mean age of 57,81. The most frequent pathology which required the instalation of the ventriculostomy was Subarachnoid Hemorrhage (SAH), followed by deep brain hematomas with hemoventricles. Among the 282 samples (141 from LP and 141 from ventriculostomy), a total of 102 were compatible with infection. Seventy CSF from LP fulfilled infection criteria. However, only 32 ventriculostomy samples demonstrated infection. Among the 70 cases of meningitis, in 25 the CSF collected from the ventriculostomy was also suggestive of infection, but in 35 patients only the CSF from LP was suggestive of CNS infection. On the other hand, only 7 patients had the diagnose of ventriculitis without signs of infection in the CSF collected by LP. In other words, authors identified 45 (58,44%) cases of meningitis, 7 (9%) cases of ventriculitis and 25 (32,46%) cases of meningoventriculitis. The Kappa Correlation Index for the results obtained from LP and EVD was 0.260 and McNemar Chi-Squared test < 0.01 .

Authors demonstrated that every neurosurgical patient harboring an EVD who presents signs of infection needs to be investigated for infection in the CNS by collecting CSF samples from the ventricle and also from LP. The CSF analysis exclusive from the EVD has a low sensibility and negative predictive value. The investigation must be complemented in a standard pattern by the analysis of the CSF collected from LP, which has a sensibility 2.18 times higher than the EVD. Besides, when the analysis from both compartments are not suggestive infection, the physicians have a higher security to exclude CNS infection.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Fórmula para o cálculo do Índice de Celularidade
- Figura 2 Fluxograma dos resultados das amostras coletadas

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Dados demográficos da amostra
- Tabela 2 Número de diagnósticos de Meningite e Ventriculite e grau de correlação entre eles
- Tabela 3 Valores bioquímicos das amostras classificadas por grupo
- Tabela 4 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e não meningite
- Tabela 5 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de ventriculite e não ventriculite
- Tabela 6 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e ventriculite
- Tabela 7 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e não ventriculite
- Tabela 8 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de ventriculite e não meningite
- Tabela 9 Patógenos identificados no LCR coletado por PL e pela DVE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVEh: Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DVE: Derivação Ventrículo Peritoneal

HSA: Hemorragia Subaracnóide

LCR: Líquido cefaloraquidiano

MAV: Malformação Arteriovenosa

NHS: National Health Safety Network

PIC: Pressão Intracraniana

SNC: Sistema Nervoso Central

TCE: Traumatismo Crânio-encefálico

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Revisão da Literatura	14
2.1. Anatomia e Histologia dos Ventriculos Cerebrais	14
2.2. Fisiologia Liquórica	14
2.3. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico	15
2.4. Infecção Pós-operatória do SNC	16
2.4.1. Meningite Pós-operatória	17
2.4.2. Ventriculite Pós-operatória	17
2.5. Coleta de Amostras de LCR	18
2.5.1. Punção Lombar	19
2.5.2. Coleta de LCR pelo Sistema Reservatório de DVE	20
2.6. Diagnóstico de infecção Pós-operatória do SNC	20
2.7. Diagnóstico clínico	21
2.7.1. Limitações dos critérios clínicos pra diagnóstico de infecção Pós-operatória do SNC	22
2.8. Diagnóstico bioquímico	22
2.8.1. Limitações dos critérios bioquímicos pra diagnóstico de infecção Pós-operatória do SNC	23
2.9. Diagnóstico microbiológico	24
2.9.1. Limitações dos critérios microbiológicos pra diagnóstico de infecção Pós-operatória do SNC	25
2.9.1.1. Contaminação da Amostra do LCR	25
2.9.1.2. Colonização do Sistema de Coleta de LCR	25
2.9.1.3. Meningite Asséptica	25
2.10. Decisão Terapêutica para tratamento de infecção pós-operatória do SNC	26
3. Justificativa do Estudo	28
4. Hipótese	29
4.1. Hipótese Nula	29
4.2. Hipótese Alternativa	29
5. Objetivos	30

5.1.Objetivo Principal	30
5.2.Objetivo Secundário	30
6. Metodologia	31
6.1.Método de Coleta de LCR pela DVE	31
6.2.Método de Coleta de LCR pela PL	31
6.3.Coleta Materiais	32
6.4.Local Pesquisa	32
6.5.Cálculo da Amostra	33
6.6.Período de Coleta	33
6.7.Origem da Amostra	33
6.8.Critérios de Inclusão	33
6.9.Critérios de Exclusão	34
6.10. Delineamento do Estudo	34
6.11. Variáveis	34
7. Aspectos Éticos	36
8. Resultados	37
9. Discussão	44
10. Conclusões	49
11. Referências	50
12. Artigo para publicação original em português	56
13. Artigo para publicação original em inglês	76
14. Apêndice 1	96
15. Apêndice 2	97
16. Apêndice 3	98

1. INTRODUÇÃO

A drenagem ventricular externa (DVE) temporária do líquido cefalorraquidiano (LCR) é um procedimento neurocirúrgico realizado em pacientes com patologias intracranianas graves. A colocação destes dispositivos permite monitoramento neurointensivo contínuo além de tratar aumentos sustentados da pressão intracraniana (PIC) através da drenagem de LCR, equalizando assim os componentes intracranianos e consequentemente a PIC. Portanto a DVE pode ser utilizada em casos de hidrocefalia, hemorragia subaracnóide (HSA), hemorragia intracerebral com ou sem inundação ventricular, ou neoplasias que obstruam o fluxo liquórico(2,3).

O procedimento consiste na colocação de um cateter dentro do corno frontal do ventrículo lateral. Embora seja um procedimento de baixo risco transoperatório, a presença do cateter pode promover infecção resultando em infecções do sistema nervoso central (4).

Todo paciente febril com ventriculostomia na unidade de terapia intensiva (UTI) é um desafio diagnóstico(5), uma vez que estes pacientes, costumeiramente, estão com sondagem vesical de demora, estão em ventilação mecânica por tubo endotraqueal, são acamados e estão com acessos venosos (central e periférico)(6). Diante disso, estes pacientes possuem fatores de risco para múltiplos sítios de infecção além do SNC (urinário, pulmonar, cateteres venosos e úlceras de pressão, por exemplo), e os sinais sistêmicos de infecção (febre e leucocitose) não permitem a distinção entre os sítios.

Infecção do SNC associada à DVE é um subgrupo representativo e peculiar entre os pacientes com infecção do SNC, que ocorre quando o dispositivo implementado cirurgicamente torna-se a via de entrada para contaminação e colonização por bactérias(7). Infecções do SNC associadas a DVE aumentam o tempo de internação hospitalar, além de aumentar a morbimortalidade dos pacientes e, por vezes, requerem um novo procedimento cirúrgico para seu tratamento(8–10).

O diagnóstico precoce é desafiador devido à vaga apresentação de sintomas e sinais(5,7). Além da clínica não ser específica, os dados da literatura demonstram que alterações liquóricas provenientes da DVE tampouco são específicas - difíceis de serem reconhecidas em pacientes com HSA, hemorragia intraventricular ou que foram recentemente submetidos à neurocirurgia(11).

A realização do diagnóstico de infecção pós-operatória do SNC ou sua exclusão o mais precocemente possível é de suma importância para o tratamento da infecção a

fim de diminuir os riscos de mortalidade e amenizar as incapacidades decorrentes da doença(6,12). O tratamento empírico, com antibioticoterapia de amplo espectro, deve ser iniciado assim que houver suspeita clínica e que os devidos exames investigativos tenham sido coletados(10).

Por isso, requer-se melhorar a acurácia diagnóstica nestes pacientes, com vistas a otimizar o manejo, racionalizando o uso de antibióticos, com consequente diminuição da indução de resistência bacteriana(11). Possivelmente, a análise do LCR proveniente de outro compartimento do SNC possa mostrar-se mais sensível no diagnóstico de infecção do SNC e se negativo, endossar com maior veemência a ausência de infecção.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Anatomia e Histologia dos Ventriculos Cerebrais

O encéfalo apresenta cavidades no seu interior denominadas de ventrículos cerebrais. O telencéfalo abriga os ventrículos laterais, que, por convenção, são definidos como primeiro ventrículo (localizado no hemisfério esquerdo) e segundo ventrículo (localizado no hemisfério direito), que comunicam-se individualmente com o terceiro ventrículo, localizado no diencéfalo, através do Forame de Monro. O terceiro ventrículo, por sua vez, comunica-se inferiormente com o quarto ventrículo (localizado entre o cerebelo, a ponte e o bulbo) através do Aqueduto de Silvius. O quarto ventrículo possui três aberturas para o espaço subaracnóide, sendo duas laterais (Forames de Luschka) e uma mediana posterior (Forame de Mangendie). Ademais, o quarto ventrículo também se comunica com o canal central da medula.

Os ventrículos laterais localizam-se profundamente em todos os lobos cerebrais, sendo classificados em cinco regiões: corno frontal, corpo ventricular, ampola/Carrefour ventricular, corno occipital e corno temporal. O corno frontal compreende a região entre o limite anterior do ventrículo lateral no lobo frontal até o Forame de Monroe. O corpo ventricular é delimitado anteriormente pelo Forame de Monroe e posteriormente estende-se até o limite posterior do Tálamo (Pulvinar do Tálamo). O átrio e o corno occipital formam, em conjunto, uma cavidade triangular cujo ápice localiza-se no lobo occipital, e a base voltada ao pulvinar do Tálamo. O átrio se abre anteriormente acima do tálamo (no corpo do ventrículo lateral) e abaixo do tálamo (no corno temporal). O corno temporal estende-se desde o átrio abaixo do Pulvinar do Tálamo até a porção anterior do lobo temporal, cuja parede anterior é imediatamente posterior ao núcleo amigdalóide(13).

O terceiro ventrículo está localizado abaixo do corpo caloso e do corpo dos ventrículos laterais, entre o diencéfalo e acima da sela túrcica, hipófise e do mesencéfalo(13).

O quarto ventrículo localiza-se na fossa posterior, abaixo do mesencéfalo. Possui um formato triangular cuja base é anterior e composta pela ponte e bulbo. Já o ápice é voltado posteriormente em direção ao cerebelo e limitado pelos véus medulares superior e inferior.

2.2. Fisiologia liquórica

O LCR é um fluido aquoso e incolor secretado como um ultrafiltrado do sangue formado predominantemente pelos plexos coróides (presentes nos ventrículos laterais, no teto do terceiro e no quarto ventrículo) e uma pequena quantidade é produzida pelo epêndima das paredes ventriculares. Esse líquido ocupa o espaço subaracnóide e as cavidades ventriculares, cuja função primordial é a proteção do parênquima cerebral em diferentes aspectos, incluindo o estrutural, hidrodinâmico, metabólico e imunológico (14).

O LCR passa pelas cavidades ventriculares até chegar no quarto ventrículo, onde passa pelos forames de Luschka e Magendie acessando o espaço subaracnóide. Uma vez no espaço subaracnóide, o fluxo liquórico pode ser descendente no espaço subaracnóide da medula e posteriormente ascendente, sendo reabsorvido no sangue principalmente através das granulações aracnóideas que se projetam no interior da dura-máter(15).

2.3. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

O acidente vascular encefálico hemorrágico representa um espectro de doenças que possuem em comum a presença de sangramento intracraniano que pode ser classificado conforme o local onde houve o sangramento. Diante disso, o grupo de patologias composto por Hemorragia Subaracnóide, Hematoma intraparenquimatoso e Hemorragia Intraventricular são subtipos de AVEh, cujas etiologias e fatores de risco são particulares de cada doença.

A HSA é uma patologia cuja incidência é de 10-16 casos a cada 100.000 habitantes, cuja principal etiologia é a ruptura de um aneurisma cerebral(16). Outras causas de HSA não traumática incluem hemorragia perimesencefálica (por ruptura de veias de drenagem localizadas na base do crânio) e MAVs de drenagem superficial.

O hematoma intraparenquimatoso pode ser classificado em subcorticais ou profundos. Os hematomas subcorticais são mais prevalentes em idosos, cuja patologia de base é a angiopatia amilóide. Em pacientes na idade adulta, o hematoma intraparenquimatoso subcortical é normalmente decorrente a cavernomas ou metástases de melanoma, carcinoma renal de células claras ou carcinoma de mama. Os hematomas profundos são, em sua grande maioria, decorrentes a ruptura de arteríolas perfurantes provenientes da primeira porção da artéria cerebral anterior (Artérias Perfurantes

Mediais) ou da primeira porção da artéria cerebral média (Artéria Perfurantes Laterais), que vascularizam estruturas cerebrais profundas como o tálamo, núcleos da base e a cápsula interna(17). Devido às estruturas que vascularizam, as Artérias Perfurantes Mediais também podem ser chamadas de Artérias Tálamo-Estriadas e as Artérias Perfurantes Laterais podem ser chamadas de Artérias Lenticulo-Estriadas. A rupturas dessas artérias ocorre principalmente por picos de pressão arterial em pacientes hipertensos e com mau controle.

A hemorragia intraventricular pode ocorrer isoladamente, em associação à HSA ou Hemorragia intraparenquimatosa. Quando ocorre isoladamente, é decorrente a MAV cuja localização do nidus é periventricular ou cuja drenagem venosa é profunda(18). A presença de hemorragia intraventricular associada à HSA aneurismática é comum em aneurismas do complexo comunicante anterior cujo aneurisma rompe em direção à lâmina terminalis, que quando transposta permite a comunicação entre o espaço subaracnóide e o sistema ventricular. Quando associada a hematoma profundo, o hemoventrículo ocorre por dissecação das fibras na substância branca decorrentes à pressão exercida pelo hematoma no parênquima.

Independetemente da etiologia de base e da forma de apresentação, o AVEh pode causar aumento da PIC cujo tratamento consiste na colocação da DVE.

2.4. Infecção Pós-operatória do Sistema Nervoso Central:

A taxa de infecção pós-operatória em neurocirurgia varia de 1 a 7% (19). Contudo, quando analisadas infecções em pacientes portadores de DVE (2), a taxa de infecção é de 5 a 20%(12,20). Estudo conduzido por Kouberti et al identificou uma incidência de 2.3% de infecção entre 178 pacientes submetidos a neurocirurgia mas sem DVE no pós-operatório. A inserção de DVE associou-se com aumento de 3.3 vezes na incidência de infecção do SNC, e nos casos em que o dreno foi colocado no quarto ventrículo o risco de meningite aumentou em 9.2 vezes(10).

As infecções líquóricas podem ser descritas como ventriculite ou meningite. Embora as infecções do SNC em pacientes com DVE assemelhem-se, a ventriculite e a meningite são patologias distintas, em que o sítio de infecção, o procedimento para seu diagnóstico e os fatores de risco diferem. Como descrito acima, estes compartimentos contêm o LCR cujo fluxo transita nestes espaços comunicando-os através dos Forames

de Luschka e Magendie, sendo esse o motivo pelo qual 30% das meningites complicam com ventriculite(21).

A meningite hospitalar corresponde à infecção meníngea cujo principal fator de risco é o paciente ter sido submetido à craniotomia, possibilitando a comunicação entre a microbiota cutânea com a dura-máter, pia-máter e aracnóide. Por sua vez, a ventriculite corresponde à infecção da cavidade dos ventrículos intracranianos e possui como principal fator de risco a presença de um cateter comunicando esta cavidade com o meio externo.

Os demais fatores de risco relacionados com infecção do SNC em pacientes com DVE incluem os fatores associados à meningite e à ventriculite, que podem ser classificados em relação à patologia de base (traumatismo craniano aberto, fratura afundamento, hemorragia subaracnóide, hemorragia intraventricular), o procedimento realizado além da colocação da DVE (craniotomia) e fatores relacionados à DVE (frequência da manipulação para coleta do material, irrigação do sistema e o tempo de permanência maior do que 11 dias)(7,19,22,23).

A despeito do melhor cuidado com a assepsia e antisepsia pré-operatória e técnicas cirúrgicas menos invasivas, a principal fonte de infecção nestes casos é a contaminação durante a cirurgia ou implementação do cateter por quebra do cuidado estéril (24–26).

2.4.1. Meningite Pós-operatória

Meningite pós-operatória é uma patologia grave cuja incidência pós-craniotomias varia de 0.3 a 10% (27,28) e tem mortalidade de 0.26% (29).

Diversos fatores de risco para meningite pós-operatória têm sido descritos por diferentes autores, sendo os fatores de maior relevância a presença de drenos (incluindo a DVE) e o tempo de permanência destes; cirurgias com acesso pelos seios da face e reoperação(9,28). Especificamente sobre o dreno de DVE, sua presença aumenta o risco de meningite de 4.7 até 9.2 vezes(29).

2.4.2. Ventriculite Pós-operatória

A presença de dreno de DVE é considerado o principal fator de risco para ventriculite, cuja incidência varia de <1% até 50%(1,2,10,11,30), mas comumente a

taxa gira em torno de 10% (2,6,31). O índice de mortalidade entre pacientes com ventriculite varia de 8 a 70%(6).

A grande variabilidade reportada na taxa de ventriculite deve-se a variedade de critérios para definir a presença de infecção, pelo LCR já possuir valores alterados devido à patologia de base no SNC ou por alterações decorrentes da própria cirurgia (2,5,7,32).

Em relação à presença do dreno de DVE, o tempo de sua manutenção é o principal fator de risco para a ventriculite, cuja incidência aumenta do quinto ao décimo dia, e então segue num platô(33,34). Estudo conduzido por dos Santos et al avaliou o impacto das diferentes variáveis sobre o risco de infecção de DVE e concluiu que a manutenção do sistema por mais de 10 dias foi o único parâmetro a mostrar-se significativo como de maior risco naquela amostra(34). Pelo fato do risco aumentar com a presença do dreno por um período maior, foi sugerido no passado a troca de todo o sistema de DVE a cada 5 dias (31). Contudo esta prática não diminuiu a taxa de ventriculite, não sendo mais uma conduta recomendada nestes pacientes(33).

2.5. Coleta de amostras de LCR

A coleta do LCR, considerada a ferramenta mais importante para o diagnóstico de infecção do SNC (19), deve ser realizada apenas na suspeita clínica de infecção. A coleta do LCR no espaço subaracnóide é realizada por PL; por sua vez, a coleta de LCR do ventrículo é feita por aspiração da DVE. A coleta seriada/rotineira para monitorar o padrão liquórico ou rastrear infecção antes de sua repercussão clínica não é mais recomendada (35), uma vez que não promove diagnóstico precoce de infecção(36) e está associado a maior taxa de infecção por manipulação repetida do sistema de DVE(37–40).

Normalmente, a maioria dos serviços de neurocirurgia indica a coleta de LCR exclusivamente da DVE (conforme técnica descrita a seguir) na suspeita de infecção pós-operatória do SNC. Segundo alguns autores o LCR coletado por PL pode não ser representativo do patógeno associado à infecção do cateter, e, com isso, resultados negativos da cultura não excluem a suspeita de infecção (19). Contudo, frequentemente os resultados bioquímicos do LCR coletado da DVE são inconclusivos - com baixa sensibilidade e especificidade - o que coloca a equipe médica diante de um cenário de indecisão em que se não iniciar o tratamento com antibiótico e o paciente estiver com

infecção, sua morbimortalidade é maior pela não administração do medicamento na fase inicial da infecção; por sua vez, o início do tratamento com ATB em um paciente sem infecção do SNC submete-o a riscos secundários deste tratamento (hepatopatia, encefalopatia medicamentosa e até insuficiência renal aguda) desnecessariamente, além de potencialmente selecionar cepas mais agressivas de patógenos e induzir resistência bacteriana.

2.5.1. Punção Lombar

A punção lombar para coleta de LCR consiste em um procedimento diagnóstico cuja finalidade é coletar de uma maneira atraumática o LCR proveniente do espaço subdural da raqui a nível da coluna lombar.

O procedimento pode ser realizado com o paciente em decúbito lateral ou sentado. No cenário de pacientes pós-operatórios de neurocirurgia, preconiza-se a coleta com o paciente em decúbito lateral, com as pernas flexionadas e as coxas fletidas sobre o quadril, aproximando o joelho do abdome do paciente. Ademais, a flexão cervical com aproximação do mento à fúrcula esternal pode facilitar a coleta do LCR.

Uma vez que o paciente esteja posicionado adequadamente, com a cabeceira da maca reta, realiza-se antissepsia da pele na região da coluna lombar e colocam-se campos estéreis de uma maneira que apenas a região em torno do processo espinhoso das vértebras da coluna lombar esteja exposta.

Palpa-se a crista ilíaca do paciente, e traça-se uma linha imaginária paralela ao topo da crista ilíaca até o processo espinhoso, cujas vértebras relacionadas serão L3, L4 e L5. Palpa-se então os processos espinhosos, identificando o espaço entre eles onde há o ligamento interespinhoso. Realiza-se bloqueio anestésico com Lidocaína 1 ou 2% com vasoconstritor no subcutâneo, e uma vez bloqueado introduz-se a agulha de punção lombar em ângulo de 90° com a pele e paralelo ao solo até atingir o ligamento supraespinhoso (identificado por maior resistência à introdução da agulha em relação ao subcutâneo) entre os processos espinhosos de L3 e L4 ou L4 e L5. Uma vez identificado o tecido ligamentar aponta-se a agulha cranialmente em 15° e introduz-se a mesma cuidadosamente até a passagem da ponta da agulha pela meninge (dura-máter) acessando-se o espaço subdural. A identificação do posicionamento da ponta da agulha no espaço correto é feita pela menor resistência que o médico sente após transpassar a meninge. Com o cateter posicionado adequadamente, retira-se o mandril e haverá

drenagem espontânea do LCR por gotejamento. O líquido drenado é coletado em frascos de vidro estéreis (cerca de 5ml), que por sua vez são identificados e enviados para análise no laboratório de microbiologia e bioquímica. Recoloca-se o mandril na agulha, e retira-se o dispositivo. Realiza-se curativo no local (41).

2.5.2. Coleta de LCR pelo Sistema Reservatório de DVE

Anatomicamente, o cateter de DVE está posicionado dentro do corno frontal do ventrículo lateral, com a ponta do dispositivo próxima ao forame de Monroe. Para estar posicionado no local correto, o cateter atravessa o estojo ósseo através de uma trepanação realizada no bloco cirúrgico, e, à medida que vai sendo inserido, transpassa a meninge (dura-máter devidamente coagulada e incisada) e o parênquima cerebral no lobo frontal até atingir a cavidade ventricular homolateral que dista cerca de 4 a 6 cm da superfície cortical. O cateter é conectado ao sistema coletor(7).

Para a coleta de LCR proveniente da DVE, o paciente é mantido em decúbito dorsal - não há necessidade de alterar o grau de elevação do dorso. A coleta é realizada sob técnica estéril com exaustiva limpeza e assepsia do cateter de DVE no local a ser manipulado para coleta do material. Após limpeza e assepsia o segmento do cateter é repousado sobre o campo estéril estendido sobre a maca do paciente, a cânula é removida e conecta-se uma seringa. O êmbolo da seringa é tracionado lentamente até coletar 3ml de LCR. Retira-se essa seringa e conecta-se a segunda seringa ao sistema, sendo coletados mais 5ml de LCR. A primeira seringa utilizada é descartada (por conter material com estase e com contato com o material da DVE); os 5 ml coletados na segunda seringa são depositados no frasco de vidro estéril, que por sua vez é identificado e enviado para análise no laboratório de microbiologia e bioquímica. A cânula é novamente conectada à torneira, fechando o sistema sem quebra da barreira de assepsia(6).

2.6. Diagnóstico de Infecção Pós-operatória do SNC

O diagnóstico de infecção do SNC não é realizado com base na dosagem de um marcador específico, nem há uma dicotomização entre sim e não, com a presença ou ausência de determinado resultado ou achado. O diagnóstico é estabelecido através da interpretação de diferentes variáveis que podem relacionar-se de maneira variável,

utilizando-se, para isso, sinais de sintomas clínicos, dosagem de parâmetros bioquímicos e microbiológicos do LCR.

O quadro completo e característico de infecção bacteriana do SNC é composto por um paciente com sinais e sintomas sistêmicos de infecção (febre, inapetência, sudorese), com sinais localizatórios do SNC (alteração do nível de consciência, rigidez nuca, sinal de Brudzinski, sinal de Kernig), cujo LCR tenha um padrão bioquímico de pleocitose de predomínio neutrofílico, com hipoglicorraquia, proteinorraquia e nível de lactato elevados, com índice de celularidade maior do que 5 e com identificação do patógeno nos exames bacterioscópico e bacteriológico.

O cenário acima descrito é patognomônico de infecção do SNC. No entanto, a grande maioria dos casos não se apresenta desta forma, havendo na mesma amostra líquórica alterações sugestivas de infecção concomitante a variáveis normais. Diante da dificuldade de determinação do diagnóstico, foram publicados recentemente critérios e fluxogramas cujos objetivos eram padronizar o raciocínio diagnóstico e determinação terapêutica.

O Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) National Health Safety Network (NHS) publicou em 2008 um guideline para diagnóstico de infecção pós-operatória do SNC, o qual determinava como infecção todo paciente que tinha um germe isolado na cultura do LCR, ou então que o paciente deveria apresentar dois de três critérios clínicos (temperatura > 38°C, sinais meníngeos ou alteração de nervo craniano) associado a alterações bioquímicas (pleocitose neutrofílica com hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia) ou com bacterioscópico positivo(42). Esses critérios foram atualizados em 2017(35) (conforme descrito a seguir no item Decisão Terapêutica para Tratamento de Infecção Pós-operatória do SNC).

Alguns autores publicaram trabalhos sugerindo outras definições diagnóstica (43–45). A acurácia desses critérios foi avaliada por Reyes MM et al (46) e comparada com os critérios do CDC NHS. Segundo a autora, a taxa de infecção varia muito conforme o critério adotado, mas o da NHS segue sendo o mais sensível embora possa ter um índice de falso positivo maior que os demais, uma vez que considera infecção do SNC todo caso com cultura positiva, não estratificando casos de colonização ou contaminação.

2.7. Diagnóstico Clínico

As manifestações clínicas de infecção do SNC incluem cefaléia, rigidez nuchal e alteração do nível de consciência. Contudo, estes parâmetros clínicos são sobreponíveis à clínica de HSA, hemorragia intracraniana, hidrocefalia, vasoespasmos ou disfunção tóxicometabólica (4) e portanto não podem ser utilizados isoladamente para definição de infecção do SNC (11).

A presença de picos febris é o sinal mais comum nestes pacientes, presente em 40.5-96% dos casos. Rigidez nuchal ocorre em 16%, cefaléia em 16-48,5% e alteração do nível de consciência em 8%(23,47).

2.7.1. Limitações dos Critérios Clínicos para o Diagnóstico de Infecção Pós-operatória do SNC

A tríade clínica clássica de meningite (febre, rigidez nuchal e alteração do nível de consciência) tem sensibilidade de apenas 40-50% nos casos de infecção pós-operatória do SNC (48).

Embora a febre seja descrita como a principal manifestação de meningite pós-craniotomia(10), ela pode estar presente em até 40% dos pacientes pós-operatórios neurocirúrgicos sem infecção(49,50). Ademais, quando analisada a mediana da temperatura entre pacientes com culturas positivas e negativas do LCR não há diferença de picos febris nem no número de dias com febre (11). Estudo conduzido por Muttaiyah et al concluiu que não há associação entre picos febris e ventriculite(49). Ressalta-se que normalmente pacientes neurocríticos recebem sedação e analgesia antipirética contínua (como Dipirona ®) o que também interfere na interpretação da manifestação clínica destes pacientes.

2.8. Diagnóstico Bioquímico

A análise bioquímica inclui avaliação do número de leucócitos e seu diferencial (neutrófilos, linfócitos, macrófagos e eosinófilos), aumento do nível de proteína e lactato, e diminuição da relação glicorraquia/glicemia.

Pleocitose acima de 5000 leucócitos/mm³ é altamente sugestiva de meningite bacteriana(1). Porém, celularidade inferior a este nível tem baixa sensibilidade e especificidade, uma vez que a presença de hemácias no LCR promove uma resposta fisiopatológica com influxo de células inflamatórias para limpar o liquor pela

fagocitose, determinando assim uma entidade descrita como meningite asséptica(2,11,51).

O uso do lactato como parâmetro de diagnóstico de infecção nosocomial do SNC com ponto de corte de 4mmol/L foi descrito na literatura (26). Analisando-se isoladamente, alguns autores sugerem que o nível de lactato tem melhor relação com o diagnóstico de infecção do SNC do que os demais parâmetros(52), principalmente em casos de meningite comunitária, cujo nível de lactato no liquor maior que 3.5 mmol/L é útil na distinção entre meningite bacteriana e viral(5). Contudo, estes achados não podem ser transcritos para pacientes internados, uma vez que o lactato pode elevar-se pela fisiopatologia envolvida na isquemia cerebral, hemorragia intracerebral, TCE ou crises convulsivas(5,19,35). Diante disso, conclui-se que o lactato líquórico sozinho não é um marcador confiável para diagnóstico de infecção do SNC em pacientes com ventriculostomia (5).

O aumento da proteinorraquia também não é específico de quadros infecciosos podendo ocorrer em patologias desmielinizantes ou pelo sangramento intracraniano (19).

Portanto, conclui-se que nenhum parâmetro bioquímico isoladamente é capaz de confirmar ou excluir o diagnóstico de infecção do SNC em paciente pós-operatórios de maneira confiável(53,54). Diante disso, foi descrito um novo parâmetro para auxiliar no diagnóstico de infecção relacionada à DVE, a análise do índice de celularidade (Figura 1), cujo objetivo é diferenciar as alterações na celularidade do liquor e dos parâmetros bioquímicos que ocorrem pela presença de sangue no LCR das alterações que ocorrem na presença de infecção bacteriana(3).

Figura 1 Fórmula para o cálculo do Índice de Celularidade

$$\text{ÍNDICE DE CELULARIDADE} = \frac{\text{Leucócitos Liquor} + \text{Hemácias Liquor}}{\text{Leucócitos Sangue} + \text{Hemácias Sangue}}$$

Os autores do estudo, que descreveu o IC, identificaram que o aumento significativo do índice de celularidade (limiar de 5) é altamente sugestivo de infecção relacionado à DVE e, usualmente, antecipa o diagnóstico de infecção em 3 dias(3). Recente estudo,

com uma amostra maior, foi publicado em 2017, e sugeriu que um ponto de corte de 2.9 seria um melhor parâmetro para diagnóstico de infecção do SNC tendo uma sensibilidade de 95% e especificidade de 92,9%(55). A amostra desse grupo foi constituída predominantemente por pacientes vítimas de HSA aneurismática, cujo subgrupo foi analisado e identificou-se que um ponto de corte de 2,7 possui sensibilidade e especificidade de 100%. Alguns autores afirmam que o aumento do IC é o primeiro parâmetro a alterar em um paciente com infecção na fase inicial, podendo, inclusive, alterar antes da cultura identificar o patógeno(3).

2.8.1. Limitações dos Critérios Bioquímicos para o Diagnóstico de Infecção Pós-operatória do SNC

Os critérios bioquímicos utilizados para diagnóstico de meningite comunitária não são tão confiáveis para diagnóstico de infecção do SNC em pacientes pos-operatórios ou portadores de DVE. Por exemplo, o limite de 5 células/mm² no liquor é rotineiramente excedido em pacientes pós-operatórios(56,57).

Em relação à hipoglicorraquia, a presença de sangue nas cavidades ventriculares ou no espaço subaracnóide promove diminuição da glicorraquia, mesmo sem infecção(38).

A interpretação dos leucócitos no LCR é ainda mais complicada pela diferença entre os locais de coleta (se PL ou DVE), com maior celularidade nas amostras coletadas por PL do que por DVE (58). Ademais, a celularidade parece ser diferente mesmo quando coletado no sistema de DVE, dependendo do ponto do sistema onde o LCR é coletado. Hariri O. et al relataram aumento significativo da celularidade quando a amostra era coletada mais distal no sistema de DVE(6).

2.9. Diagnóstico Microbiológico

Cocos gram-positivos constituintes da flora cutânea como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativos são os patógenos mais comumente relacionados com as infecções associadas à DVE. Estes organismos são responsáveis por 50-80% das infecções nosocomiais do SNC(5–7,23,28,30,42,59). Os germes gram-negativos mais comumente relacionados com infecção neste cenário são *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp e *Acinetobacter*(4). Em alguns estudos, especialmente nos publicados após a década de 90,

Enterobacteriaceae e outros gram negativos foram descritos como os germes mais prevalentes(26,47,53,60,61). Acredita-se que a maior proporção de infecção por gram negativos seja secundária a antibiótico profilaxia realizada na indução anestésica e no trans-operatório que tem maior cobertura pra germes Gram positivos(7).

2.9.1. Limitações dos Critérios Microbiológicos para o Diagnóstico de Infecção Pós-operatória do SNC

Embora a cultura líquórica (teste de maior validade para diagnóstico de meningite e ventriculite bacteriana) seja o método padrão ouro para diagnóstico, sabe-se que resultados falsos negativo podem ocorrer(11,50,62). Aproximadamente 25% dos pacientes admitidos com hemorragia subaracnóide aneurismática são tratados com antibióticos por suspeita clínica de ventriculite bacteriana, mas apenas uma minoria destes pacientes tem cultura positiva(11). A identificação do patógeno nos métodos bacterioscópico ou bacteriológico é bastante difícil, ocorrendo de 5,4-20% dos casos de infecção determinados pelos critérios do CDC (29,34,47,55,56).

A baixa taxa de identificação do patógeno pode ser decorrente a coleta do material em sítio não acometido pela infecção (coletar liquor de DVE em paciente com meningite, ou coleta de LCR por PL em paciente com ventriculite), pela dificuldade técnica de identificação bacteriana por limitações do laboratório ou por dificuldades impostas pelo próprio patógeno.

2.9.1.1. Contaminação da Amostra de LCR

O material coletado da DVE pode ter cultura positiva mas não representar infecção do SNC, e sim contaminação da amostra(5). Este cenário é definido quando há cultura positiva na ausência de alterações bioquímicas da mesma amostra do LCR(2,55).

2.9.1.2. Colonização do Sistema de Coleta de LCR

Colonização do cateter de DVE é definida quando há múltiplas amostras com cultura positiva, mas sem alterações bioquímicas do liquor ou clínicas do paciente (5).

2.9.1.3. Meningite Asséptica

A meningite asséptica corresponde por 60-75% dos casos de meningite pós-operatória(7). A fisiopatologia corresponde a processo inflamatório das meninges, com repercussão clínica (cefaléia, meningismo) e alterações bioquímicas no LCR, decorrentes a estímulos desencadeados pela hemorragia ou processo cicatricial pós-operatório. Como este processo não é desencadeado por um patógeno, não há a identificação de bactérias nas amostras de LCR.

Embora represente uma entidade benigna, a meningite asséptica é clinicamente indistinguível da meningite bacteriana principalmente nos primeiros dias pós-operatório(63).

2.10. Decisão Terapêutica para Tratamento de Infecção Pós-operatória do SNC

Conforme descrito anteriormente, o diagnóstico de meningite e/ou ventriculite pós-operatória é bastante difícil, e segundo Hariri O. et al não há, isoladamente, nenhum parâmetro clínico, sérico ou líquórico confiável(6).

Há um consenso na literatura, de que o diagnóstico de infecção pós-operatória do SNC deve ser feita com base em múltiplos fatores e não em um sinal ou teste isolado(7,12). Conforme o Centers of Disease Control and Prevention (CDC) há dois critérios para definição de infecção líquórica do SNC(35):

Critério 1:

Cultura de LCR positiva (com crescimento em dois diferentes meios de cultura ou no mesmo meio por duas vezes);

Critério 2:

A presença de pelo menos uma das seguintes características clínicas, sem causa identificada:

- febre, cefaléia, rigidez nuchal ou sinais meníngeos, sinais focais em nervos cranianos, irritabilidade

E/ou ao menos uma das seguintes alterações líquóricas:

- pleocitose, aumento proteinorraquia e diminuição da glicorraquia
- identificação de patógenos no Gram
- teste de antígeno positivo no LCR(42).

Casos de pacientes com infecção sem foco definido, cujas alterações liquóricas são inespecíficas e a cultura seja negativa, costumeiramente são submetidos à nova coleta de LCR em 48 horas. O critério evolutivo do liquor é bastante utilizado nos serviços neurocirúrgicos como determinante na indicação de antibioticoterapia. Contudo, considerando-se as limitações na análise liquórica e as possíveis graves consequências de infecção do SNC, em alguns serviços inicia-se tratamento antibiótico empírico sem análise evolutiva (1,5), uma vez que quanto mais precoce for iniciado o tratamento adequado, melhor será o curso da doença e o desfecho do paciente (3).

O mesmo guideline para interpretação e manejo de ventriculite e meningite pós-operatória(35) não auxilia na decisão de como interpretar um paciente com resultados bacteriológico e bacterioscópico negativos mas com alteração clínica ou bioquímica do LCR suspeitas de infecção(7).

O diagnóstico precoce de infecção do SNC com alta sensibilidade e especificidade é desejável para evitar ações preventivas ou terapêuticas desnecessárias(3), e por isso, possivelmente a coleta de LCR do espaço subaracnóide por PL deva ser instituída como exame complementar à coleta do LCR pela DVE, uma vez que permitiria o diagnóstico de meningite em uma fase mais precoce, antes da evolução para meningoventriculite.

3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Pacientes internados na UTI com ventriculostomia estão suscetíveis a infecções do sistema nervoso central, cujo diagnóstico baseia-se na manifestação clínica associada aos achados bacteriológicos e bioquímicos do LCR. A coleta do material exclusivamente da DVE pode promover resultados falso negativos e em muitos casos a dúvida persiste, o que acarreta ou no uso de antibioticoterapia empírica ou então em nova coleta com intervalo de 48 horas. Ambas as situações são potencialmente danosas ao paciente, uma vez que o uso de antibióticos pode causar disfunções em órgãos como rins e fígado, além de potencialmente induzir a resistência bacteriana. Por outro lado, retardar o tratamento de uma infecção em 48 horas é temerário ao paciente, uma vez que aumenta a morbimortalidade. A coleta de material de dois sítios distintos do SNC aumenta a sensibilidade uma vez que aplicar-se-á a técnica padrão ouro para diagnóstico de meningite e ventriculite, além de otimizar a especificidade permitindo com que o médico assistente possa ter maior segurança na exclusão de infecção do SNC.

Estas informações permitem uma melhor assistência médica aos pacientes, além de evitar o uso desnecessário de antibióticos, diminuindo os custos da internação e auxilia no controle e prevenção do surgimento de bactérias multirresistentes.

Ademais, os resultados obtidos com esta pesquisa permitirão definir o melhor sítio de coleta de LCR em pacientes com ventriculostomia, uma vez que há divergência entre serviços de neurocirurgia e nos artigos publicados. Possivelmente reforçar-se-á a necessidade de coleta de ambos os sítios, caso um não seja significativamente superior.

4. HIPÓTESE

4.1. Hipótese Nula:

Não há diferença do LCR coletado pela PL em relação ao coletado pela DVE.

4.2. Hipótese Alternativa:

Há diferença entre os valores do LCR coletado pela PL em relação a DVE no que tange aos valores bioquímicos mas também na sensibilidade de infecção do SNC.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Principal

Comparar a acurácia diagnóstica de infecção do sistema nervoso central entre o LCR coletado por punção lombar e o LCR coletado do cateter de derivação ventricular externa.

5.2. Objetivos Secundários

- Avaliar se há diferença entre a taxa de diagnóstico de infecção comparando o LCR coletado da DVE em relação ao da PL;
- Comparar a positividade na cultura dos materiais coletados por PL e pela DVE;
- Comparar os valores bioquímicos do LCR entre o material coletado em cada sítio;
- Avaliar se há diferença na citologia absoluta e diferencial entre os LCR coletados dos sítios distintos;

6. METODOLOGIA

6.1. Método de coleta de LCR pela DVE:

Para coleta do LCR proveniente da DVE necessitar-se-á de máscara de procedimento, luva estéril, um pacote de gazes estéreis, um frasco de Clorexidine alcoólica, duas seringas de 10ml, um frasco de líquido estéril e um campo de procedimento pequeno estéril. Após lavagem das mãos com sabonete e água corrente, veste-se a máscara de procedimento cobrindo o nariz e a boca, além de vestir o par de luvas estéreis. A gaze embebida de clorexidine deve ser utilizada para limpeza e assepsia do cateter de DVE no local a ser manipulado para coleta do material. Preconiza-se a limpeza exaustiva da torneira, da tampa oclusora de uma das saídas da dãnula e o 15 cm anterior e posterior à torneira do sistema da DVE. Após limpeza e assepsia o segmento do cateter é repousado sobre o campo estéril estendido sobre a maca do paciente, a dãnula é removida e conecta-se uma seringa. O êmbolo da seringa é tracionado lentamente até coletar 3ml de líquido. Após retira-se essa seringa e conecta-se a segunda seringa ao sistema, sendo coletado mais 5ml de líquido. A primeira seringa utilizada é descartada (por conter material com estase e com contato com o material da DVE) e os 5 ml coletados na segunda seringa são depositados no frasco de líquido, fechado de forma estéril e devidamente identificado. A dãnula é novamente conectada à torneira abrindo-se o dispositivo novamente.

6.2. Método de coleta de LCR pela PL:

Antes de proceder à coleta do material, revisa-se o coagulograma do paciente afim de avaliar a exequibilidade da coleta sem promover riscos ao paciente. Pacientes que respeitarem os critérios de exclusão serão submetidos a coleta de LCR pela PL. Para coleta necessitar-se-á de máscara de procedimento, luva estéril, bandeja de punção lombar estéril (a qual contém avental, campo fenestrado, cuba circular pequena, gazes, compressa e uma pinça em anel), seringa de 10ml estéril, Lidocaína 1% sem vasoconstritor, agulha de punção 18G (1,2mm), agulha de punção 22G (0,7mm), agulha de punção lombar 27G e clorexidine alcoólica.

O paciente é posicionado em decúbito lateral esquerdo, com as pernas flexionadas e as coxas fletidas sobre o quadril, aproximando o joelho do abdome do paciente.

Ademais, a flexão cervical com aproximação do mento à fúrcula esternal. Após lavagem das mãos com sabonete e água corrente, veste-se a máscara de procedimento cobrindo o nariz e a boca, o avental estéril e o par de luvas estéreis. Conecta-se a agulha 18G à seringa e aspira-se 10ml de Lidocaína 1%, e então substitui-se a agulha pela 22G. Realiza-se assepsia da pele com gaze embebida em clorexidina alcoólica manipuladas com a pinça em anel para evitar contato da mão do médico com o dorso do paciente enquanto este não estiver devidamente limpo. Após assepsia do local, repousa-se o campo estéril de forma que a fenestra seja alocada sobre a linha dos processos espinhosos. Com gaze seca tira-se o excesso de clorexidina. Palpa-se a crista ilíaca do paciente, e traça-se uma linha imaginária paralela ao topo da crista ilíaca até o processo espinhoso, cujas vértebras relacionadas serão L3, L4 e L5. Palpa-se então os processos espinhosos, identificando o espaço entre eles onde há o ligamento interespinhoso (41). Após identificação do espaço a ser puncionado realiza-se anestesia subcutânea com Lidocaína 1% com vasoconstritor até formação de botão anestésico satisfatório. Aguarda-se cerca de 1 minuto até início do efeito anestésico e então introduz-se a agulha de punção lombar em ângulo de 90° com a pele e paralelo ao solo até atingir o ligamento supraespinhoso (identificado por maior resistência à introdução da agulha em relação ao subcutâneo) entre os processos espinhosos de L3 e L4 ou L4 e L5. Uma vez identificado o tecido ligamentar aponta-se a agulha cranialmente em 15° e introduz-se a mesma cuidadosamente até a passagem da ponta da agulha pela meninge (dura-máter) até o espaço subaracnóide lombar. Retira-se o mandril da agulha e coleta-se cerca de 3ml em frasco de liquor estéril. Após coleta do material, o frasco é fechado de forma estéril, identificado e encaminhado para análise. Recoloca-se o mandril na agulha, e retira-se o dispositivo. Realiza-se curativo no local (41).

6.3. Coleta dos materiais:

Nos pacientes incluídos no projeto, coletava-se LCR da DVE e por PL. A fim de evitar mistura dos materiais provenientes da DVE e da PL na análise citológica, bioquímica e cultural, além de identificar no frasco e na solicitação do sistema, os materiais foram coletados com intervalos de 60 minutos para que a identificação temporal permita a correta distinção dos resultados.

6.4. Local da pesquisa:

O projeto foi realizado pelo serviço de neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor nos pacientes internados para esta especialidade mas que estavam alocados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Cristo Redentor. A análise microbiológica e bioquímica do material foi feita nos respectivos laboratórios situados no Hospital Nossa Senhora da Conceição. O coordenador do serviço de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor e da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Cristo Redentor estavam cientes e concordantes com a execução do projeto (Apendice 1 e 2, respectivamente).

6.5. Cálculo da amostra:

O tamanho amostral foi definido por cálculo utilizando o Software PEPI4. Utilizando-se dados de um estudo piloto com 25 casos, para que fosse possível estimar um Coeficiente de Concordância de Kappa de, no mínimo 0,8, considerando um nível de confiança de 95%, e margem de erro de 0,1, seriam necessários 141 pacientes.

6.6. Período de coleta:

Para obtenção de 141 amostras estipuladas pelo cálculo do N amostral, necessitou-se de 2 anos e 8 meses.

6.7. Origem da amostra:

A amostra foi constituída por pacientes provenientes da emergência do Hospital Cristo Redentor, que foram hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva sob cuidados do Serviço de Neurocirurgia do respectivo hospital. Os pacientes oriundos da emergência procuraram o hospital por livre demanda ou então eram encaminhados de outros serviços aleatoriamente através do sistema AGHOS via central de leitos, sem que os autores tivessem conhecimento nem influencia sobre a vinda destes pacientes. Os autores só tiveram acesso ao prontuário e à investigação etiológica e terapêutica dos pacientes após estes serem internados no serviço.

6.8. Critérios de inclusão:

Pacientes internados na UTI com derivação ventricular externa com suspeita de infecção do sistema nervoso central.

6.9. Critérios de exclusão:

Foram excluídos pacientes com sinais de infecção sistêmica fora do sistema nervoso central (por exemplo: pneumonia, infecção urinária). Ademais, pacientes com sistema de DVE cuja patologia de base eram tumores intracranianos ou vítimas de TCE que foram submetidos a drenagem de hematoma intracraniano (epidural, subdural ou intraparenquimatoso) não foram incluídos.

Exclui-se também pacientes que apresentavam contra-indicação para investigação de meningite pela técnica de punção lombar(41):

- Plaquetopenia (plaquetas < 100 000);
- Discrasia sanguínea com RNI > 2;
- Sinais de infecção cutânea no sítio de punção lombar;
- Comprometimento cardiopulmonar;
- Sinais de herniação cerebral por hipertensão intracraniana.

6.10. Delineamento do estudo:

Estudo transversal

6.11. Variáveis:

As variáveis analisadas podem ser agrupadas em demográficas, em relação à doença de base e os resultados do LCR. As variáveis demográficas analisadas foram gênero e idade. A análise da patologia de base incluiu o diagnóstico da internação hospitalar. Os resultados do gram e cultural, citologia e seu diferencial, valores bioquímicos e o cálculo do índice de celularidade foram coletados.

6.12. Processamento dos Dados e Análise Estatística:

A obtenção dos dados foi feita mediante a coleta dos resultados no sistema informatizado do GHC, e o armazenamento dos mesmos foi realizado através de

planilhas em formato Microsoft Excel 2007. A informatização dos dados, desde o início da coleta destes, minimiza os erros provocados por múltiplos registros e produz melhor aproveitamento de tempo e recursos humanos. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS® 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

As variáveis categóricas serão apresentadas como proporção; as variáveis contínuas serão submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade, sendo apresentadas como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil de acordo com sua parametricidade. As análises indicarão significância estatística quando $p \leq 0,05$ para um intervalo de confiança de 95%.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Os princípios éticos fundamentais foram rigorosamente respeitados no estudo em questão. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética do Grupo Hospitalar Conceição e somente iniciado após a aprovação do mesmo (Apêndice 3). Os nomes e os registros dos pacientes não foram coletados, e os pacientes foram diferenciados no projeto com base no número de inclusão. A coleta do material pela DVE não promove riscos ao paciente, assim como a coleta por punção lombar desde que respeitados os critérios de segurança para realização do procedimento.

Os pesquisadores comprometeram-se a manter sigilo sobre as informações obtidas e os resultados serão divulgados somente em eventos ou publicações científicas. As informações coletadas serão utilizadas apenas para este projeto, sendo armazenadas no computador do pesquisador responsável. Conforme a Resolução 466/12, os dados serão guardados durante cinco anos e após serão destruídos.

Não foi necessária a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido por tratar-se de exames diagnósticos rotineiramente realizados neste cenário de pacientes, sendo efetivados por técnicas bem estabelecidas e padronizadas, sem que acarretassem riscos ao paciente.

8. RESULTADOS

A fim de conseguir um N amostral de 141 amostras (para obtenção de um poder de 95% nos resultados), em pacientes portadores de DVE que apresentaram febre, foi necessário um período entre 04 de julho de 2016 a 27 de março de 2019.

As 141 amostras foram coletadas em 108 pacientes (alguns pacientes necessitaram mais de uma coleta em dias diferentes por seguirem com sinais de infecção sem ter um foco definido), sendo a maioria do sexo feminino (58,3%), e a média de idade da amostra foi de 57,81 anos com variância de 18 a 86 anos (Tabela 1).

A principal patologia intracraniana que indicou a colocação da DVE foi HSA, seguida de AVEh paracapsular com hemoventrículo e pacientes vítimas de TCE grave com edema cerebral e HSA traumática. Apenas um paciente teve como causa base a ruptura de uma MAV com hemoventrículo que necessitou a colocação de DVE (Tabela 1).

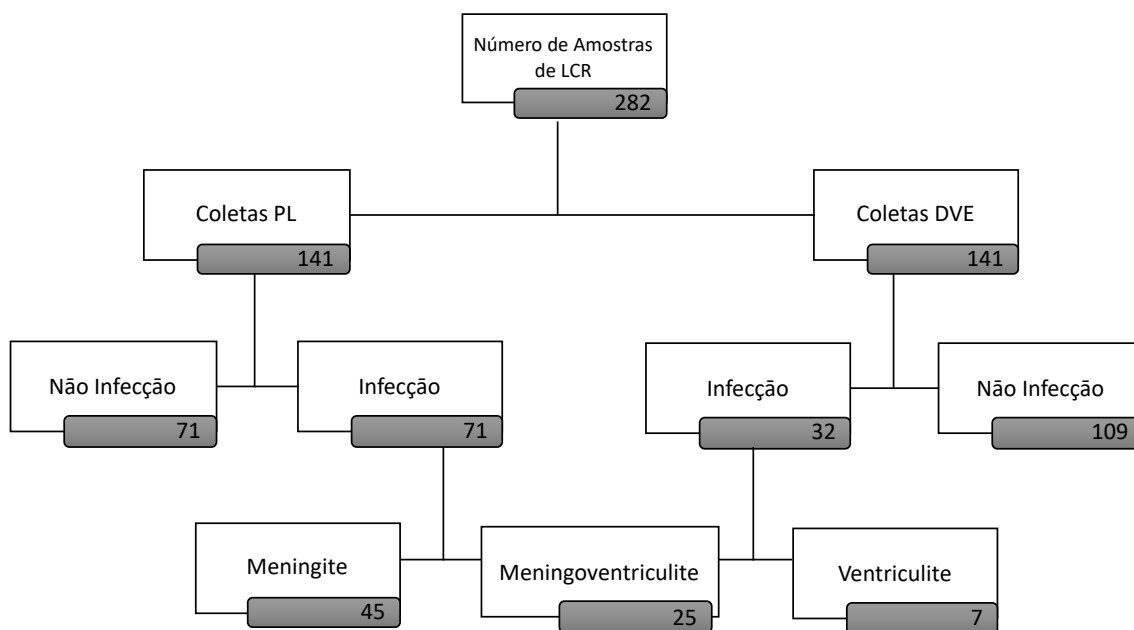
Tabela 1 Dados demográficos da amostra

Variável	Resultado
Coletas Total	282
Coleta PL	141
Coleta DVE	141
Pacientes	108
Gênero	
Feminino	63 (58,3%)
Masculino	45 (41,7%)
Idade	57,81 (\pm 13,72)*
Etiologia	
HSA	53 (49,1%)
AVEh	41 (38%)
MAV	1 (0,9%)
TCE	13 (12%)

*Média (Desvio Padrão)

Baseando-se nos critérios diagnósticos de infecção do sistema nervoso central (meningite e ventriculite) publicados pelo CDC(35), entre as 282 amostras, 102 foram compatíveis com infecção. Avaliando-se isoladamente, 70 das 141 amostras coletadas pela PL foram compatíveis com infecção e 32 das 141 amostras coletadas da DVE foram compatíveis com infecção. Analisando-se os 70 casos de meningite, em 25 casos o líquido coletado pelo sistema da DVE do mesmo paciente também foi compatível com infecção (ventriculite), mas, em apenas 35 casos, apenas o líquido coletado pela PL foi compatível com infecção. Por sua vez, nos casos de ventriculite, apenas 7 não tinham alterações compatíveis com infecção na amostra coletada pela PL. Ou seja, 45 (58,44%) casos foram compatíveis com meningite, 7 (9%) casos de ventriculite e 25 (32,46%) casos de meningo-ventriculite (Figura 2).

Figura 2 Fluxograma dos resultados das amostras coletadas



Aplicaram-se dois testes para averiguar o grau de correlação entre os resultados da análise líquórica do LCR coletado por PL e pela DVE. O Coeficiente de Concordância de Kappa entre os resultados da PL e da DVE foi de 0.260, o que classifica essa correlação em fraca ou razoável(64). Por sua vez, o Teste Chi-quadrado de McNemar corroborou a não correlação dos resultados, com um $p < 0,001$ (Tabela 2).

Tabela 2 Número de diagnósticos de Meningite e Ventriculite e grau de correlação entre eles

Diagnóstico	Resultado
Meningite	45 (49,64%)•
Ventriculite	9 (22,69%)•
Meningo-ventriculite	25 (32,46%)•
Índice Kappa	0.260
Teste Chi-quadrado McNemar	<0,001°

•Número de casos (Porcentagem); °Valor de P

Os autores analisaram os dados bioquímicos separadamente (celularidade, glicorraquia, glicemia, relação glicorraquia e glicemia, proteinorraquia, lactato e IC) em todos os grupos a fim de avaliar a distribuição dos valores entre os pacientes com diagnóstico de infecção e aqueles sem infecção. Para tal, dividiu-se em grupo meningite e não meningite (nas amostras coletadas por PL) e em ventriculite e não-ventriculite (nas amostras coletadas pela DVE). A relação dos resultados e suas dispersões estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 3 Valores bioquímicos das amostras classificadas por grupo

Variável	Meningite	Não Meningite	Ventriculite	Não Ventriculite
Celularidade	665,5 (289-2740,5) α	48 (20 – 181) α	461 (101 – 2405) α	112 (27 – 393) α
Glicorraquia	39,6 ± 22,9*	76,6 ± 21,8*	59,7 ± 30,1*	88,6 ± 21,3*
Glicemia	149,9 ± 41,8*	143,4 ± 35,7*	174,8 ± 51,6*	144,1 ± 35,1*
Glicorraquia/Glicemia	0,27 ± 0,14*	0,54 ± 0,12*	0,35 ± 0,14*	0,63 ± 0,12*
Proteinorraquia	184,5 (121,5 – 358)α	100 (51 – 176) α	123 (69 – 272) α	48 (28 – 86,5) α
Lactato	6 (4 - 9) α	3 (2 – 4) α	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α
IC	7,50 (3 – 38,25) α	4 (1 – 30) α	7 (2 – 24,5) α	3 (1 – 8) α

*Média (Desvio Padrão); α Mediana (Intervalo Interquartil)

Analisando-se isoladamente as amostras coletadas por PL, percebe-se que todos os valores bioquímicos avaliados no liquor apresentam alterações estatisticamente

significativas quando comparados os grupos meningite (70 casos) e não meningite (71 casos). As alterações apresentadas são condizentes com o comportamento esperado dessas variáveis num cenário de infecção, ou seja, aumento da celularidade, da proteinorraquia, lactato e do IC, e diminuição da glicorraquia e da relação glicorraquia/glicemia. A não diferença da glicemia entre os grupos era esperada, uma vez que este valor não altera nas infecções do SNC e só é coletada a fim de possibilitar o cálculo da relação da glicose líquórica com a sérica.

Tabela 4 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e não meningite

Variável	Meningite	Não Meningite	Valor P
Celularidade	665,5 (289-2740,5) α	48 (20 – 181) α	< 0,001 β
Glicorraquia	39,6 \pm 22,9*	76,6 \pm 21,8*	< 0,001 δ
Glicemia	149,9 \pm 41,8*	143,4 \pm 35,7*	0,324 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,27 \pm 0,14*	0,54 \pm 0,12*	< 0,001 δ
Proteinorraquia	184,5 (121,5 – 358) α	100 (51 – 176) α	< 0,001 β
Lactato	6 (4 - 9) α	3 (2 – 4) α	< 0,001 β
IC	7,50 (3 – 38,25) α	4 (1 – 30) α	0,02 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Mann-Whitney U-Test; δ Teste T-Student

Por sua vez, a análise isolada das amostras coletadas por DVE também apresentou alterações estatisticamente significativas quando comparados os grupos ventriculite e não ventriculite. Assim como na interpretação dos casos coletados por PL, as alterações apresentadas são condizentes com o comportamento esperado dessas variáveis num cenário de infecção. No entanto, no grupo DVE houve diferença também da glicemia entre os grupos, achado este irrelevante uma vez que este valor é coletado a fim de possibilitar o cálculo da relação da glicose líquórica com a sérica.

Tabela 5 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de ventriculite e não ventriculite

Variável	Ventriculite	Não Ventriculite	Valor P
Celularidade	461 (101 – 2405) α	112 (27 – 393) α	< 0,001 β
Glicorraquia	59,7 \pm 30,1*	88,6 \pm 21,3*	< 0,001 δ
Glicemia	174,8 \pm 51,6*	144,1 \pm 35,1*	0,003 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,35 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*	< 0,001 δ
Proteinorraquia	123 (69 – 272) α	48 (28 – 86,5) α	< 0,001 β
Lactato	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α	< 0,001 β
IC	7 (2 – 24,5) α	3 (1 – 8) α	0,012 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Mann-Whitney U-Test; δ Teste T-Student

Os autores compararam os resultados dos valores bioquímicos encontrados no liquor dos 25 pacientes que tiveram diagnóstico de meningite e ventriculite. Nesta análise, a celularidade e a glicemia não tiveram diferença estatisticamente significativa. No entanto os valores da glicorraquia e a relação glicorraquia/glicemia foram estatisticamente menores no grupo meningite, enquanto que o lactato, proteinorraquia e IC foram estatisticamente maiores no grupo meningite.

Tabela 6 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e ventriculite

Variável	Meningite	Ventriculite	Valor P
Celularidade	1323 (453-6408.5) α	901 (219 – 2796) α	0,183 β
Glicorraquia	39,6 \pm 22,9*	59,7 \pm 30,1*	0,002 δ
Glicemia	149,9 \pm 41,8*	174,8 \pm 51,6*	0,059 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,27 \pm 0,14*	0,35 \pm 0,14*	0,003 δ
Proteinorraquia	245 (147,5 – 554) α	182 (73 – 331) α	0,014 β
Lactato	9 (6 – 10,5) α	6 (4.5 – 8) α	0,004 β
IC	10 (4 – 65,5) α	7 (2 – 55) α	0,018 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Chi-Quadrado Wilcoxon; δ Teste T-Student Pareado

A análise dos 45 casos com diagnóstico de meningite mas sem ventriculite demonstrou que a glicemia e o IC não são estatisticamente diferentes entre os grupos. Todavia, a celularidade, o lactato e a proteinorraquia foram significativamente maiores no grupo meningite; já a glicorraquia e a relação glicorraquia/glicemia foram menores no grupo meningite (Tabela 7).

Tabela 7 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e não ventriculite

Variável	Meningite	Não Ventriculite	Valor P
Celularidade	1323 (453-6408,5) α	112 (27 – 393) α	0,027 β
Glicorraquia	39,6 \pm 22,9*	88,6 \pm 21,3*	<0,001 δ
Glicemia	149,9 \pm 41,8*	144,1 \pm 35,1*	0,79 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,27 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*	<0,001 δ
Proteinorraquia	245 (147,5 – 554) α	48 (28 – 86,5) α	<0,001 β
Lactato	9 (6 – 10,5) α	3 (2 – 4) α	<0,001 β
IC	10 (4 – 65,5) α	3 (1 – 8) α	0,198 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Chi-Quadrado Wilcoxon; δ Teste T-Student Pareado

A análise dos 7 casos com diagnóstico de ventriculite mas sem meningite demonstrou que nenhuma das variáveis bioquímicas teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 8).

Tabela 8 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de ventriculite e não meningite

Variável	Ventriculite	Não Meningite	Valor P
Celularidade	461 (101 – 2405) α	48 (20 – 181) α	0,176 β
Glicorraquia	59,7 \pm 30,1*	76,6 \pm 21,8*	0,3501 δ
Glicemia	174,8 \pm 51,6*	143,4 \pm 35,7*	0,202 δ

Glicorraquia/Glicemia	0,35 ± 0,14*	0,54 ± 0,12*	0,115δ
Proteinorraquia	123 (69 – 272) α	100 (51 – 176) α	0,866β
Lactato	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α	0,336β
IC	7 (2 – 24,5) α	4 (1 – 30) α	0,345β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (± Desvio Padrão); β Teste Chi-Quadrado Wilcoxon; δ Teste T-Student Pareado

Entre as 77 amostras de LCR compatíveis com infecção, 13 delas tiveram a identificação do patógeno, sendo 3 casos em amostras da PL e 10 casos de amostras provenientes da DVE. Nos casos de bactérias identificadas no liquor da PL, *Staphylococcus hominis* foi identificado em um paciente e *Klebsiella pneumoniae* em dois. A *K. pneumoniae* foi também o patógeno mais identificado no liquor proveniente da DVE, seguido da *Serratia marcescens* e pelo *Staphylococcus epidermidis* (Tabela 9).

Tabela 9 Patógenos identificados no LCR coletado por PL e pela DVE

Patógeno Identificado	Número de casos
Liquor coletado na PL	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
Liquor coletado na DVE	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1

9. DISCUSSÃO

Embora o LCR seja produzido nos ventrículos cerebrais e percorram pelo espaço subaracnóide craniano e lombar antes de ser absorvido nos seios venosos durais, ele apresenta um padrão distinto nos processos infecciosos do SNC na sua fase inicial. A infecção pós-operatória do SNC em pacientes portadores de DVE, em sua fase inicial, pode estar restrita ao compartimento ventricular (Ventriculite) ou meníngeo/subaracnóide (Meningite), antes de acometer todo o sistema (Meningoventriculite)(21). Este trabalho demonstrou que a coleta do LCR pela PL apresenta uma sensibilidade maior no diagnóstico de infecção do SNC do que a coleta pela DVE. Ao total foram diagnosticados 77 casos de infecção, dos quais 58,4% foram identificados apenas no LCR coletado pela PL e apenas 10% foram diagnosticados com base apenas no LCR ventricular. Um total de 32,4% casos apresentaram alterações no LCR coletado em ambos os métodos, o que corrobora um quadro de infecção de todo o sistema liquórico (meningoventriculite).

O achado exposto acima demonstra que a coleta por PL é um método de maior sensibilidade para diagnóstico de infecção do SNC em relação à coleta pela DVE, uma vez que a PL permitiu o diagnóstico de 90% dos casos de infecção. Esta informação é de grande relevância clínica, uma vez que em sua maioria, a investigação de infecção pós-operatória do SNC é restrita à coleta do LCR apenas pela DVE, o que, com base nos resultados deste estudo, permitiria um diagnóstico de apenas 41,55% dos casos de infecção e reforça a não necessidade de coleta rotineira de líquor da DVE em determinados serviços. A baixa sensibilidade da coleta da DVE é, normalmente, corrigida por uma coleta seriada de LCR da DVE em um segundo momento (cerca de 48 horas após a primeira coleta). Esta conduta, popularizada em muitos serviços mas sem respaldo da literatura, é temerária ao paciente, uma vez que ele pode estar com um quadro de infecção do SNC não tratada há 48 horas - o que comprovadamente aumenta o risco de morbimortalidade(3,6,12,23).

Além de ser mais sensível que a coleta pela DVE, a coleta de LCR de ambos os sítios permite que, em caso de normalidade no LCR em ambas as amostras, os médicos assistentes tenham maior segurança na exclusão de infecção do SNC, ou seja, aumenta o valor preditivo negativo da análise.

Há duas principais hipóteses para explicar a maior sensibilidade para diagnóstico de infecção no LCR coletado pela PL. Uma hipótese é que a incidência de meningite seja maior que a de ventriculite, mesmo em pacientes portadores de ventriculostomia. Isso se deve ao fato de que a presença da DVE aumenta o risco para ventriculite, contudo, não exclui o risco de meningite, uma vez que, para introduzir o cateter de DVE, é necessária a realização de uma trepanação e abertura da dura-máter, procedimentos que são fatores de risco para a meningite. Uma segunda hipótese explica a maior sensibilidade do LCR coletado pela PL é que o fluxo liquórico leva o LCR alterado para o espaço subaracnóideo, limpando/lavando o LCR do ventrículo. Com isso, o LCR contido nas cavidades ventriculares seria mais limpo, uma vez que as bactérias e o liquor com as alterações bioquímicas tenham sido drenados para fora do sistema ventricular.

Essa segunda hipótese poderia também explicar a baixa correlação no resultado das análises das variáveis bioquímicas avaliadas no LCR coletado na PL em relação à DVE. Esta baixa correlação demonstra que o LCR pode apresentar resultados distintos, dependendo do local onde ele é coletado, e que a coleta isolada de apenas um local não é o suficiente para excluir um quadro de infecção do SNC.

O diagnóstico de infecção pós-operatória do SNC é feito através de critérios clínicos, microbiológicos e bioquímicos, que quando analisados em conjunto, permitem ou não o diagnóstico de infecção. Este trabalho demonstrou que as variáveis bioquímicas descritas na literatura estão alteradas nos casos de infecção, com diferença estatisticamente significativa em relação aos casos sem infecção. Essa diferença mostrou-se verdadeira tanto nos casos de ventriculite sem meningite, como também nos casos de meningite sem ventriculite. Ou seja, nos casos de infecção, o aumento da celularidade, aumento da proteinorraquia e a diminuição da glicorraquia são estatisticamente significantes em relação aos resultados das mesmas variáveis nas amostras não compatíveis com infecção.

A análise dos 25 casos de meningoventriculite demonstrou que não há diferença na celularidade liquórica quando a infecção está presente no ventrículo e nas meninges, contrariando o achado descrito por Conen A. et al(58). Contudo os demais parâmetros (glicorraquia e proteinorraquia) mostram-se mais alterados no LCR da PL. Esta diferença não é relevante no ponto de vista de permitir o diagnóstico de infecção ou não, mas corrobora a hipótese de que o fluxo liquórico

faz com que o LCR mais alterado seja depositado ou levado para o espaço subaracnóide.

Os parâmetros lactado e IC não fazem parte dos critérios do CDC para diagnóstico de infecção do SNC. Contudo, frequentemente são utilizados como critérios auxiliares na decisão de iniciar antibioticoterapia ou não, em casos suspeitos de infecção do SNC, cujo LCR não tem todas as alterações que preenchem os critérios de infecção do CDC. Por exemplo, paciente com DVE, que apresenta febre e o LCR coletado da DVE tenha aumento da celularidade e da proteinorraquia, mas a glicorraquia não é inferior a 50% da glicemia. Segundo os critérios do CDC, este LCR não preenche critério de infecção. Porém, normalmente o médico assistente fica desconfortável em não tratar o paciente, pois 2 parâmetros sugerem infecção e um não. Nestas situações, utiliza-se o lactato como uma variável extra na definição de iniciar o tratamento (em caso de valores de lactato $> 3,5$) ou não (se lactato $< 3,5$).

O cálculo do IC foi descrito em 2011 como um parâmetro que isoladamente permitiria o diagnóstico de ventriculite, cuja alteração anteciparia em até 72 horas as alterações das demais variáveis necessárias para diagnóstico segundo os critérios do CDC(3). Embora não tenha sido descrito para o LCR coletado por PL, os autores avaliaram o IC, tanto no LCR da DVE quanto da PL, para avaliar o comportamento desta variável. Notou-se que nos casos de infecção, o IC mostrou-se significativamente maior do que nos casos sem infecção. Achado este independente se o LCR era proveniente da DVE ou da PL.

O cálculo do IC é uma razão entre a celularidade encontrada no LCR em relação ao número de hemácias encontrada no líquor, em comparação com o número de leucócitos sérico em relação ao número de hemácias séricas. Ou seja, na essência, o IC visa avaliar se há um influxo de leucócitos para o LCR maior do que seria esperado. A maior presença de leucócitos no LCR reflete um processo inflamatório reacional, que pode sugerir um quadro infeccioso incipiente. Portanto, um IC elevado sugeriria a presença de bactérias no local causando um processo infeccioso/inflamatório que ainda não consumiu a glicose e não produziu proteínas. Apenas ativou o sistema imune causando aumento dos leucócitos no local.

Os resultados desse trabalho sugerem uma outra hipótese para explicar o IC alterado. Possivelmente, em casos de meningite, a infecção vai promover uma diminuição da glicorraquia, aumento da proteinorraquia e da celularidade no espaço

subaracnóide, mas, como as bactérias não estão presentes no ventrículo, não há consumo da glicose nem aumento da proteína neste compartimento. A maior celularidade poderia ser secundária à ativação do sistema imune pela meningite, que permitiria a diapedese dos leucócitos em direção ao liquor, aumentando, assim, a proporção leucócitos/hemácias no LCR em relação à proporção leucócitos/hemácias no sangue. Esta hipótese fisiopatológica, cujo influxo de células inflamatórias para a limpeza do LCR é desencadeada por um fator específico, baseia-se na descrição dos casos de meningite asséptica(2,11,51), mas que, neste caso, estaria ativado pela presença de bactérias na meninge.

O patógeno foi identificado em 3 amostras coletadas pela PL e em 10 amostras coletadas pela DVE. Ou seja, o agente etiológico foi identificado em 4,28% dos casos de meningite e em 31,25% dos casos de ventriculite. A menor taxa de identificação do patógeno na PL, em relação à DVE, foi descrita por Horo et al (19). Em comparação ao estudo realizado no mesmo serviço e publicado em 2017(34), a taxa de identificação do patógeno no LCR coletado pela DVE foi maior. No entanto, esta maior taxa de identificação do patógeno pode ter um viés de que todo paciente com germe isolado no LCR foi considerado como portador de infecção do SNC, e não tenha sido classificado ou avaliado quanto a possibilidade de colonização ou contaminação da amostra. Esse possível viés de aferição é secundário à aplicação dos critérios do CDC, segundo o qual, todo paciente portador de DVE, que apresente febre e que tenha crescimento de uma bactéria no LCR, é considerado como paciente com infecção do SNC, independentemente dos parâmetros bioquímicos. Essa limitação é inata do critério adotado para firmar o diagnóstico de infecção pos-operatoria do SNC em pacientes portadores de DVE e já foi criticada por outros autores. Contudo, como os critérios do CDC são os mais aceitos e aplicados na literatura médica sobre o tema, ele foi utilizado neste trabalho(46).

A análise dos patógenos isolados neste trabalho corrobora a tendência de maior incidência de casos causados por germes gram negativos nos estudos publicados após a década de 1990 (26,47,53,60,61). Acredita-se que a maior proporção de infecção por gram negativos nos últimos anos seja secundária a antibiótico profilaxia realizada na indução anestésica e no trans-operatório, o qual tem maior cobertura pra germes Gram positivos(7). Contudo, diferentemente do que foi publicado por outros autores(4)., a *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria gram negativa mais incidente nessa amostra. Entre os casos de infecção por patógenos

gram positivos, todos foram espécies do gênero *Staphylococcus* constituintes da flora cutânea.

10. CONCLUSÕES

A infecção pós-operatória do SNC é a complicação mais incidente nos pacientes submetidos à neurocirurgia. A meningite pode ocorrer em qualquer paciente neurocirúrgico, uma vez que a meninge é exposta durante a cirurgia. A colocação de um cateter de DVE acrescenta o risco de o paciente desenvolver ventriculite. Este trabalho demonstrou que todos os pacientes submetidos à neurocirurgias e que são portadores de DVE, que evoluem com quadro sugestivo de infecção requerem investigação líquórica tanto do sistema ventricular (DVE) quanto do espaço subaracnóide (PL). A coleta de liquor apenas do sistema de DVE apresenta baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo, portanto, sua coleta isoladamente não permite a exclusão do SNC como foco infeccioso. A complementação da investigação com PL apresenta uma sensibilidade 2,18 vezes maior para diagnóstico de infecção, além de uma maior segurança na exclusão diagnóstica quando, juntamente com o LCR da DVE, não tiver critérios de infecção.

11. REFERÊNCIAS

1. Heras-carballo T De, Reina L De, Espejo-montiel TÁ De, Millán I. Meningitis postquirúrgica . Características diferenciales de la meningitis aséptica. 2009;20(2):103–8.
2. Lozier AP, Sciacca RR, D ES. VENTRICULOSTOMY-RELATED INFECTIONS: A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE. 2002;51(1):170–82.
3. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index – a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage) -related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage ? Acta Neurochir. 2004;(146):477–81.
4. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol. 2008;255(11):1617–24.
5. Hill AE, Bleck TP, Singh K, Ouyang B, Busl KM. CSF lactate is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies. Clin Neurol Neurosurg. 2017;
6. Hariri O, Farr S, Lawandy S, Zampella B, Miulli D, Siddiqi J. Will clinical parameters reliably predict external ventricular drain-associated ventriculitis: Is frequent routine cerebrospinal fluid surveillance necessary? Surg Neurol Int. 2017;
7. Martin R, Zimmermann L, Huynh M, CR P. Diagnostic Approach to Health Care- and Device-Associated Central Nervous System Infections. J Clin Microbiol. 2018;56(11):1–12.
8. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, et al. Ventriculostomy-associated infections: Incidence and risk factors. Am J Infect Control. 2005;
9. Reichert MCF, Medeiros EAS, Ferraz FAP. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: Incidence, evolution, and risk factors. Am J Infect Control. 2002;
10. Kourbeti IS, Koslow M. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. 2007;60(2):317–26.
11. Hoogmoed J, Beek D van de, Coert BA, Horn J, Vandertop W, Verbaan D. Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial

- Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;
12. Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, Wolff CL, Gillespie GY, Markert JM, et al. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1237–42.
 13. Rhothon AL. *Crânio Anatomia e Acessos Cirúrgicos*. DiLivros; 2003. 730 p.
 14. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers – anatomic and physiologic considerations. *Handb Clin Neurol*. 2017;146:3–20.
 15. Machado A. *Neuroanatomia Funcional*. 2nd ed. Atheneu; 2010. 363 p.
 16. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2012.
 17. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral Hemorrhage. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2018;
 18. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012;
 19. Horo JCO, Sampathkumar P. Infections in Neurocritical Care. *Neurocrit Care*. 2017;
 20. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *Journal of Hospital Infection*. 2015.
 21. Ziai WC, Iii JLL. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. 2008;22(4):427–68.
 22. Lackner P, Beer R, Broessner G, Helbok R, Galiano K, Pleifer C, et al. Efficacy of silver nanoparticles-impregnated external ventricular drain catheters in patients with acute occlusive hydrocephalus. *Neurocrit Care*. 2008;8:360–365.
 23. Kourbeti IS, Jacobs A V., Koslow M, Karabetsos D, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery*. 2007;60(2):317–25.
 24. Fux CA, Quigley M, Worel AM, Post C, Zimmerli S, Ehrlich G, et al. Biofilm-related infections of cerebrospinal fluid shunts. *Clin Microbiol Infect*. 2006;
 25. Dawod J, Tager A, Darouiche RO, Al Mohajer M. Prevention and management of internal cerebrospinal fluid shunt infections. *Journal of Hospital Infection*. 2016.
 26. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2010;

27. Wang JH, Lin PC, Chou CH, Ho CM, Lin KH, Tsai CT, et al. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: A hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2014;47(3):204–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.08.028>
28. Chen C, Chang C, Lin L, Chen WL, Chang Y, Wang S, et al. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis: A retrospective study. 2016;0(February):0–4.
29. Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(7):1–6.
30. Laban KG, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. Nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : time course and causative pathogens. 2015;(April):763–6.
31. Mayhall G. VENTRICULOSTOMY-RELATED INFECTIONS A PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGIC STUDY. *Pediatr Infect Dis J*. 1984;
32. Clark W, Muhlbauer M, Lowrey R, Hartman M, Ray M, Watridge C. Complications of Intracranial pressure monitoring in trauma patients. *Neurosurgery*. 1989;25(20):20–4.
33. Holloway KL, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisenberg HM, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg*. 2009;
34. dos Santos S, Fortes Lima T, Lunardi L, Stefani M. External ventricular drain-related infection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;
35. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):34–65.
36. Hader WJ, Steinbok P. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery*. 2000;
37. Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A. Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus--evaluation of risk factors. *Neurosurgery*. 1992;
38. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Management of nosocomial external

- ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocrit Care*. 2009;
39. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, van Heerden PV. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *J Neurosurg*. 2011;
 40. Williamson RA, Phillips-Bute BG, McDonagh DL, Gray MC, Zomorodi AR, Olson DWM, et al. Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *J Crit Care*. 2014;
 41. Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA V. Lumbar Puncture. *N Engl J Med*. 2006;355(13):13–6.
 42. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare assisted infection and criteria for especific types of infection in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
 43. Honda H, Jones JC, Craighead MC, Diringner MN, Dacey RG, Warren DK. Reducing the Incidence of Intraventricular Catheter–Related Ventriculitis in the Neurology-Neurosurgical Intensive Care Unit at a Tertiary Care Center in St Louis, Missouri: An 8-Year Follow-Up Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;
 44. Gozal YM, Farley CW, Hanseman DJ, Harwell D, Magner M, Andaluz N, et al. Ventriculostomy-associated infection: A new, standardized reporting definition and institutional experience. *Neurocrit Care*. 2014;
 45. Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N. External ventricular and lumbar drain device infections in icu patients: A prospective multicenter Italian study. *Crit Care Med*. 2015;
 46. Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, Zipfel GJ, et al. Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;
 47. Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcome in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;
 48. Viallon A, Botelho-Nevers E, Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: Current insights. *Open Access Emergency Medicine*. 2016.
 49. Muttaiyah S, Ritchie S, Upton A, Al. E. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational

- study of daily cerebrospinal fluid analysis. *J Med Microbiol.* 2008;57:207–9.
50. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Al E. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *New Engl J Med.* 2004;351:1849–59.
 51. Park P, Garton H, Kocan M, Thompson B. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery.* 2004;55:594–601.
 52. Huy N, Thao N, Diep D, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2010;14:240.
 53. Lu C, Chang W, Chuang Y, Chang H. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surg Neurol.* 1999;52:438–444,.
 54. Blomstedt G. Craniotomy infections. *Neurosurg Clin N Am.* 1992;3:375–85.
 55. Lunardi LW, Zimmer ER, Dos Santos SC, Merzoni J, Portela L V, Stefani MA. Cell Index in the Diagnosis of External Ventricular Drain-Related Infections. *World Neurosurg [Internet].* 2017;106:504–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711541>
 56. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FWC, Geskus RB, Visser LG, van Dijk MC, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage–related bacterial meningitis. *J Neurosurg.* 2008;
 57. Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect.* 2013;
 58. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt–Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clin Infect Dis.* 2008;
 59. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of Neurology.* 2008.
 60. Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:165–73.
 61. Gulati S, Kapil A, Das B, Dwivedi S, Mahapatra A. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. *Neurol India.* 2001;49:134–137.
 62. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Al. E. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care.* 2011;15:136.

63. Forgacs P, Geyer CA, Freidberg SR. Characterization of Chemical Meningitis after Neurological Surgery. *Clin Infect Dis.* 2002;
64. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33:159–74.

12. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Título: Liquor coletado por Punção Lombar tem melhor acurácia diagnóstica de infecção pós-operatória do que liquor coletado pela ventriculostomia

Autores: Guilherme Finger MD¹², Paulo Valdeci Worm MD PhD¹³, Samir Cezimbra dos Santos MD MsC¹⁴, Pasquale Gallo MD PhD¹, Marco Antônio Stefani MD PhD³.

1 – Departamento de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre RS, Brasil.

2 – Aluno de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3 – Doutor e Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

4 – Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Autor para correspondência:

Nome: Guilherme Finger

Endereço: Rua Domingos Rubbo, 040. Cristo Redentor. Porto Alegre, RS, Brazil

CEP: 91040-000

E-mail: guilhermefingermd@gmail.com

Conflito de interesse: Os autores não possuem conflitos de interesse a reporter.

Palavras-chave:

Suporte financeiro: os autores não receberam apoio financeiro para a realização deste projeto.

Resumo

Introdução: Pacientes pós-operatórios de neurocirurgia portadores de ventriculostomia que apresentam quadro febril e alterações sistêmicas sugestivas de infecção necessitam ser investigados quanto à possibilidade de infecção do sistema nervoso central (SNC). a coleta deste material pode ser obtida por dois sítios distintos (espaço subaracnóide e ventrículos cerebrais), cuja coleta de cada sítio é considerada o padrão ouro para diagnóstico de meningite ou ventriculite, respectivamente. A coleta de apenas um destes sítios pode promover resultado duvidoso ou falso negativo, o que retarda o início do manejo adequado destes pacientes aumentando sua morbimortalidade.

Objetivo: Comparar a acurácia diagnóstica de infecção do sistema nervoso central entre o líquido coletado por punção lombar (PL) e o líquido coletado do cateter de derivação ventricular externa (DVE).

Métodos: o projeto foi realizado pelo Departamento de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor. O tamanho amostral foi definido através de um estudo piloto, que indicou a necessidade de 141 amostras para obter-se um poder de 95%. Os pacientes pós-operatórios de neurocirurgia portadores de ventriculostomia, que apresentassem febre e respeitavam os critérios de inclusão e exclusão foram submetidos a coletas de líquido por PL e pela DVE. As amostras foram analisadas conforme os critérios do CDC para determinar o diagnóstico de infecção, assim como a sensibilidade de cada sítio. A correlação diagnóstica entre os sítios de coleta foi avaliada através do Índice do Coeficiente de Concordância de Kappa.

Resultados: As 141 amostras foram coletadas em 108 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (58,3%) e a média de idade de 57,81 anos. A principal patologia intracraniana que indicou a colocação da DVE foi HSA, seguida de AVEh paracapsular com hemoventrículo. Entre as 282 amostras, 102 foram compatíveis com infecção. Avaliando-se isoladamente, 70 das 141 amostras coletadas pela PL e 32 das 141 amostras coletadas da DVE foram compatíveis com infecção. Analisando-se os 70 casos de meningite, em 25 casos o líquido coletado pelo sistema da DVE do mesmo paciente também foi compatível com infecção (ventriculite), mas em 35 casos apenas o líquido coletado pela PL foi compatível com infecção. Por sua vez, nos casos de ventriculite, apenas 7 não tinham alterações compatíveis com infecção na amostra coletada pela PL.

Ou seja, 45 (58,44%) casos foram compatíveis com meningite, 7 (9%) casos de ventriculite e 25 (32,46%) casos de meningo-ventriculite. O Coeficiente de Concordância de Kappa entre os resultados da PL e da DVE foi de 0.260.

Conclusão: Este trabalho demonstrou que todos pacientes submetidos a neurocirurgias e portadores de DVE que evoluem com quadro sugestivo de infecção requerem investigação líquórica tanto do sistema ventricular (DVE) quanto do espaço subaracnóide (PL). A coleta de liquor apenas do sistema de DVE apresenta baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo, portanto, sua coleta isoladamente não permite a exclusão do SNC como foco infeccioso. A complementação da investigação com PL apresenta uma sensibilidade 2,18 vezes maior para diagnóstico de infecção, além de uma maior segurança na exclusão diagnóstica quando, juntamente com o LCR da DVE, não tiver critérios de infecção.

Introdução

A drenagem ventricular externa (DVE) temporária do líquido cefaloraquidiano (LCR) é um procedimento neurocirúrgico realizado em pacientes com patologias intracranianas graves. A colocação destes dispositivos permite monitoramento neurointensivo contínuo além de tratar aumentos sustentados da pressão intracraniana (PIC) através da drenagem de LCR, equalizando assim os componentes intracranianos e consequentemente a PIC. Portanto a DVE pode ser utilizada em casos de hidrocefalia, hemorragia subaracnóide (HSA), hemorragia intracerebral com ou sem inundação ventricular, ou neoplasias que obstruam o fluxo liquórico(1,2).

O procedimento consiste na colocação de um cateter dentro do corno frontal do ventrículo lateral. Embora seja um procedimento de baixo risco transoperatório, a presença do cateter pode promover infecção resultando em infecções do sistema nervoso central (3).

Todo paciente febril com ventriculostomia na unidade de terapia intensiva (UTI) é um desafio diagnóstico(4), uma vez que estes pacientes, costumeiramente, estão com sondagem vesical de demora, em ventilação mecânica por tubo endotraqueal, são acamados e com acessos venosos (central e periférico)(5). Diante disso, estes pacientes possuem fatores de riscos para múltiplos sítios de infecção (urinário, pulmonar, cateteres venosos e úlceras de pressão, por exemplo) além do SNC, e os sinais sistêmicos de infecção (febre e leucocitose) não permitem a distinção entre os sítios.

Infecção do SNC associada à DVE é um subgrupo representativo e peculiar entre os pacientes com infecção do SNC, que ocorre quando o dispositivo implementado cirurgicamente torna-se a via de entrada para contaminação e colonização por bactérias(6). Infecções do SNC associadas a DVE aumentam o tempo de internação hospitalar, além de aumentar a morbimortalidade dos pacientes e, por vezes, requerem um novo procedimento cirúrgico para seu tratamento(7-9).

O diagnóstico precoce é desafiador devido à vaga apresentação de sintomas e sinais(4,6). Além da clínica não ser específica, os dados da literatura demonstram que alterações liquóricas provenientes da DVE tampouco são específicas, difíceis de serem reconhecidas em pacientes com HSA, hemorragia intraventricular ou que foram recentemente submetidos à neurocirurgia(10).

A realização do diagnóstico de infecção pós-operatória do SNC ou sua exclusão o mais precocemente possível é de suma importância para o tratamento da infecção afim de diminuir os riscos de mortalidade e amenizar as incapacidades decorrentes da doença(5,11). O tratamento empírico, com antibioticoterapia de amplo espectro, deve ser iniciado assim que houver suspeita clínica e os devidos exames investigativos tenham sido coletados(9).

Por isso, requer-se melhorar a acurácia diagnóstica nestes pacientes, com vistas a otimizar o manejo, racionalizando o uso de antibióticos, com conseqüente diminuição da indução de resistência bacteriana(10). Possivelmente, a análise do LCR proveniente de outro compartimento do SNC possa mostrar-se mais sensível no diagnóstico de infecção do SNC e se negativo, endossar com maior veemência a ausência de infecção.

O objetivo deste trabalho é comparar a acurácia diagnóstica de infecção do sistema nervoso central entre o LCR coletado por punção lombar e o LCR coletado do cateter de derivação ventricular externa.

Método

Estudo transversal realizado pelo Departamento de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor nos pacientes internados para esta especialidade mas que estavam alocados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Cristo Redentor. A análise microbiológica e bioquímica do material foi feita nos respectivos laboratórios situados no Hospital Nossa Senhora da Conceição. O tamanho amostral foi definido por cálculo utilizando o Software PEPI4. Utilizando-se dados de um estudo piloto com 25 casos, para que fosse possível estimar um Coeficiente de Concordância de Kappa de, no mínimo 0,8, considerando um nível de confiança de 95%, e margem de erro de 0,1, seriam necessários 141 pacientes.

Foram avaliados quanto à possibilidade de inclusão no projeto os pacientes internados na UTI com derivação ventricular externa com suspeita de infecção do sistema nervoso central. Foram excluídos pacientes com sinais de infecção sistêmica fora do sistema nervoso central (por exemplo: pneumonia, infecção urinária). Ademais, pacientes com sistema de DVE cuja patologia de base eram tumores intracranianos ou

vítimas de TCE que foram submetidos a drenagem de hematoma intracraniano (epidural, subdural ou intraparenquimatoso) não foram incluídos. Exclui-se também pacientes que apresentavam contra-indicação para investigação de meningite pela técnica de punção lombar

A coleta das amostras, tanto da DVE quando por punção lombar, foram realizada sob técnica asséptica e seguiram as recomendações descritas na literatura(12).

As variáveis analisadas podem ser agrupadas em demográficas, em relação à doença de base e os resultados do LCR. As variáveis demográficas analisadas foram gênero e idade. A análise da patologia de base incluiu o diagnóstico da internação hospitalar. Os resultados do gram e cultural, citologia e seu diferencial, valores bioquímicos e o cálculo do índice de celularidade foram coletados.

As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS® 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis categóricas serão apresentadas como proporção; as variáveis contínuas serão submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade, sendo apresentadas como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil de acordo com sua parametricidade. As análises indicarão significância estatística quando $p \leq 0,05$, para um intervalo de confiança de 95%. A correlação diagnóstica entre os sítios de coleta foi avaliada através do Índice do Coeficiente de Concordância de Kappa e corroborada pelo Teste de Chi-Quadrado de McNemar.

Resultados

A fim de conseguir um N amostral de 141 amostras (para obtenção de um poder de 95% nos resultados), em pacientes portadores de DVE que apresentaram febre, foi necessário um período entre 04 de julho de 2016 a 27 de março de 2019.

As 141 amostras foram coletadas em 108 pacientes (alguns pacientes necessitaram mais de uma coleta em dias diferentes por seguirem com sinais de infecção sem ter um foco definido), sendo a maioria do sexo feminino (58,3%), e a média de idade da amostra foi de 57,81 anos com variância de 18 a 86 anos (Tabela 1).

A principal patologia intracraniana que indicou a colocação da DVE foi HSA, seguida de AVEh paracapsular com hemoventrículo e pacientes vítimas de TCE grave com edema cerebral e HSA traumática. Apenas um paciente teve como causa base a ruptura de uma MAV com hemoventrículo que necessitou a colocação de DVE (Tabela 1).

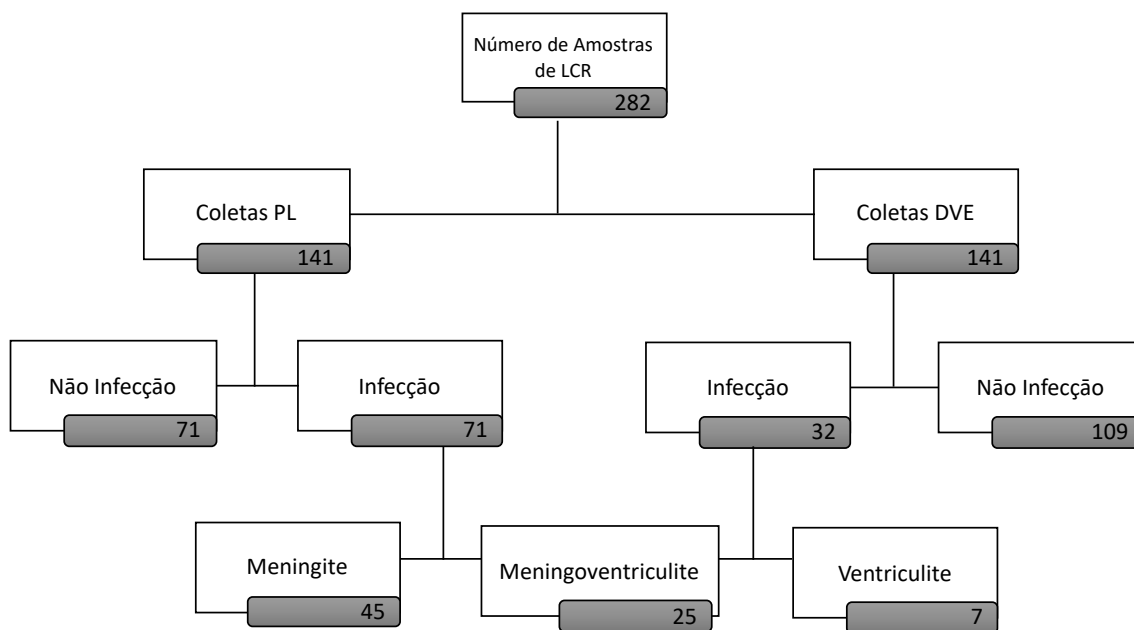
Tabela 10 Dados demográficos da amostra

Variável	Resultado
Coletas Total	282
Coleta PL	141
Coleta DVE	141
Pacientes	108
Gênero	
Feminino	63 (58,3%)
Masculino	45 (41,7%)
Idade	57,81 (\pm 13,72)*
Etiologia	
HSA	53 (49,1%)
AVEh	41 (38%)
MAV	1 (0.9%)
TCE	13 (12%)

*Média (Desvio Padrão)

Baseando-se nos critérios diagnósticos de infecção do sistema nervoso central (meningite e ventriculite) publicados pelo CDC(13), entre as 282 amostras, 102 foram compatíveis com infecção. Avaliando-se isoladamente, 70 das 141 amostras coletadas pela PL foram compatíveis com infecção e 32 das 141 amostras coletadas da DVE foram compatíveis com infecção. Analisando-se os 70 casos de meningite, em 25 casos o líquido coletado pelo sistema da DVE do mesmo paciente também foi compatível com infecção (ventriculite), mas em 35 casos apenas o líquido coletado pela PL foi compatível com infecção. Por sua vez, nos casos de ventriculite, apenas 7 não tinham alterações compatíveis com infecção na amostra coletada pela PL. Ou seja, 45 (58,44%) casos foram compatíveis com meningite, 7 (9%) casos de ventriculite e 25 (32,46%) casos de meningo-ventriculite (Figura 2).

Figura 3 Fluxograma dos resultados das amostras coletadas



Aplicaram-se dois testes para averiguar o grau de correlação entre os resultados da análise líquórica do LCR coletado por PL e pela DVE. O Coeficiente de Concordância de Kappa entre os resultados da PL e da DVE foi de 0.260, o que classifica essa correlação em fraca ou razoável(14). Por sua vez, o Teste Chi-quadrado de McNemar corroborou a não correlação dos resultados, com um $p < 0,001$ (Tabela 2).

Tabela 11 Número de diagnósticos de Meningite e Ventriculite e grau de correlação entre eles

Diagnóstico	Resultado
Meningite	45 (49,64%)•
Ventriculite	9 (22,69%)•
Meningo-ventriculite	25 (32,46%)•
Índice Kappa	0.260
Teste Chi-quadrado McNemar	<0,001°

•Número de casos (Porcentagem); °Valor de P

Os autores analisaram os dados bioquímicos separadamente (celularidade, glicorraquia, glicemia, relação glicorraquia e glicemia, proteinorraquia, lactato e IC) em todos os grupos afim de avaliar a distribuição dos valores entre os pacientes com diagnóstico de infecção e aqueles sem infecção. Para tal, dividiu-se em grupo meningite e não meningite (nas amostras coletadas por PL), e em ventriculite e não-ventriculite (nas amostras coletadas pela DVE). A relação dos resultados e suas dispersões estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 12 Valores bioquímicos das amostras classificadas por grupo

Variável	Meningite	Não Meningite	Ventriculite	Não Ventriculite
Celularidade	665,5 (289-2740,5) α	48 (20 – 181) α	461 (101 – 2405) α	112 (27 – 393) α
Glicorraquia	39,6 \pm 22,9*	76,6 \pm 21,8*	59,7 \pm 30,1*	88,6 \pm 21,3*
Glicemia	149,9 \pm 41,8*	143,4 \pm 35,7*	174,8 \pm 51,6*	144,1 \pm 35,1*
Glicorraquia/Glicemia	0,27 \pm 0,14*	0,54 \pm 0,12*	0,35 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*

Proteinorraquia	184,5 (121,5 – 358)α	100 (51 – 176) α	123 (69 – 272) α	48 (28 – 86,5) α
Lactato	6 (4 - 9) α	3 (2 – 4) α	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α
IC	7,50 (3 – 38,25) α	4 (1 – 30) α	7 (2 – 24,5) α	3 (1 – 8) α

*Média (Desvio Padrão); α Mediana (Intervalo Interquartil)

Analisando-se isoladamente as amostras coletadas por PL, percebe-se que todos os valores bioquímicos avaliados no liquor apresentam alterações estatisticamente significativas quando comparados os grupos meningite (70 casos) e não meningite (71 casos). As alterações apresentadas são condizentes com o comportamento esperado dessas variáveis num cenário de infecção, ou seja, aumento da celularidade, da proteinorraquia, lactato e do IC, e diminuição da glicorraquia e da relação glicorraquia/glicemia. A não diferença da glicemia entre os grupos era esperada, uma vez que este valor não altera nas infecções do SNC e só é coletada afim de possibilitar o cálculo da relação da glicose líquórica com a sérica.

Tabela 13 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e não meningite

Variável	Meningite	Não Meningite	Valor P
Celularidade	665,5 (289-2740,5) α	48 (20 – 181) α	< 0,001β
Glicorraquia	39,6 ± 22,9*	76,6 ± 21,8*	< 0,001δ
Glicemia	149,9 ± 41,8*	143,4 ± 35,7*	0,324δ
Glicorraquia/Glicemia	0,27 ± 0,14*	0,54 ± 0,12*	< 0,001δ
Proteinorraquia	184,5 (121,5 – 358) α	100 (51 – 176) α	< 0,001β
Lactato	6 (4 - 9) α	3 (2 – 4) α	< 0,001β
IC	7,50 (3 – 38,25) α	4 (1 – 30) α	0,02β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Mann-Whitney U-Test;
 δ Teste T-Student

Por sua vez, a análise isolada das amostras coletadas por DVE também apresentou alterações estatisticamente significativas quando comparados os grupos ventriculite e não ventriculite. Assim como na interpretação dos casos coletados por PL, as alterações apresentadas são condizentes com o comportamento esperado dessas variáveis num cenário de infecção. No entanto, no grupo DVE houve diferença também da glicemia entre os grupos, achado este irrelevante uma vez que este valor é coletado afim de possibilitar o cálculo da relação da glicose líquórica com a sérica.

Tabela 14 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de ventriculite e não ventriculite

Variável	Ventriculite	Não Ventriculite	Valor P
Celularidade	461 (101 – 2405) α	112 (27 – 393) α	< 0,001 β
Glicorraquia	59,7 \pm 30,1*	88,6 \pm 21,3*	< 0,001 δ
Glicemia	174,8 \pm 51,6*	144,1 \pm 35,1*	0,003 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,35 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*	< 0,001 δ
Proteinorraquia	123 (69 – 272) α	48 (28 – 86,5) α	< 0,001 β
Lactato	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α	< 0,001 β
IC	7 (2 – 24,5) α	3 (1 – 8) α	0,012 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Mann-Whitney U-Test;
 δ Teste T-Student

Os autores compararam os resultados dos valores bioquímicos encontrados no liquor dos 25 pacientes que tiveram diagnóstico de meningite e ventriculite. Nesta análise, a celularidade e a glicemia não tiveram diferença estatisticamente significante.

No entanto os valores da glicorraquia e a relação glicorraquia/glicemia foram estatisticamente menores no grupo meningite, enquanto que o lactato, proteinorraquia e IC foram estatisticamente maiores no grupo meningite.

Tabela 15 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e ventriculite

Variável	Meningite	Ventriculite	Valor P
Celularidade	1323 (453-6408.5) α	901 (219 – 2796) α	0,183 β
Glicorraquia	39,6 \pm 22,9*	59,7 \pm 30,1*	0,002 δ
Glicemia	149,9 \pm 41,8*	174,8 \pm 51,6*	0,059 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,27 \pm 0,14*	0,35 \pm 0,14*	0,003 δ
Proteinorraquia	245 (147,5 – 554) α	182 (73 – 331) α	0,014 β
Lactato	9 (6 – 10,5) α	6 (4.5 – 8) α	0,004 β
IC	10 (4 – 65,5) α	7 (2 – 55) α	0,018 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Chi-Quadrado Wilcoxon; δ Teste T-Student Pareado

A análise dos 45 casos com diagnóstico de meningite mas sem ventriculite demonstrou que a glicemia e o IC não são estatisticamente diferentes entre os grupos. Todavia, a celularidade, o lactato e a proteinorraquia foram significativamente maiores no grupo meningite, e a glicorraquia e a relação glicorraquia/glicemia foram menores no grupo meningite (Tabela 7).

Tabela 16 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de meningite e não ventriculite

Variável	Meningite	Não Ventriculite	Valor P
-----------------	------------------	-------------------------	----------------

Celularidade	1323 (453-6408.5) α	112 (27 – 393) α	0,027 β
Glicorraquia	39,6 \pm 22,9*	88,6 \pm 21,3*	<0,001 δ
Glicemia	149,9 \pm 41,8*	144,1 \pm 35,1*	0,79 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,27 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*	<0,001 δ
Proteinorraquia	245 (147,5 – 554) α	48 (28 – 86,5) α	<0,001 β
Lactato	9 (6 – 10,5) α	3 (2 – 4) α	<0,001 β
IC	10 (4 – 65,5) α	3 (1 – 8) α	0,198 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Chi-Quadrado Wilcoxon; δ Teste T-Student Pareado

A análise dos 7 casos com diagnóstico de ventriculite mas sem meningite demonstrou que nenhuma das variáveis bioquímicas teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 8).

Tabela 17 Comparação das variáveis bioquímicas entre os casos de ventriculite e não meningite

Variável	Ventriculite	Não Meningite	Valor P
Celularidade	461 (101 – 2405) α	48 (20 – 181) α	0,176 β
Glicorraquia	59,7 \pm 30,1*	76,6 \pm 21,8*	0,3501 δ
Glicemia	174,8 \pm 51,6*	143,4 \pm 35,7*	0,202 δ
Glicorraquia/Glicemia	0,35 \pm 0,14*	0,54 \pm 0,12*	0,115 δ
Proteinorraquia	123 (69 – 272) α	100 (51 – 176) α	0,866 β
Lactato	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α	0,336 β
IC	7 (2 – 24,5) α	4 (1 – 30) α	0,345 β

α Mediana (Intervalo-Interquartil); * Média (\pm Desvio Padrão); β Teste Chi-Quadrado Wilcoxon; δ Teste T-Student Pareado

Entre as 77 amostras de LCR compatíveis com infecção, 13 delas tiveram a identificação do patógeno, sendo 3 casos em amostras da PL e 10 casos de amostras provenientes da DVE. Nos casos de bactérias identificadas no liquor da PL, *Staphylococcus hominis* foi identificado em um paciente e *Klebsiella pneumoniae* em dois. A *K. pneumoniae* foi também o patógeno mais identificado no liquor proveniente da DVE, seguido da *Serratia marcescens* e pelo *Staphylococcus epidermidis* (Tabela 9).

Tabela 18 Patógenos identificados no LCR coletado por PL e pela DVE

Patógeno Identificado	Número de casos
Liquor coletado na PL	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
Liquor coletado na DVE	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1

Discussão

Embora o LCR seja produzido nos ventrículos cerebrais e percorram pelo espaço subaracnóide craniano e lombar antes de ser absorvido nos seios venosos durais, ele apresenta um padrão distinto nos processos infecciosos do SNC na sua fase inicial. A infecção pós-operatória do SNC em pacientes portadores de DVE, em sua fase inicial, pode estar restrita ao compartimento ventricular (Ventriculite) ou meníngeo/subaracnóide (Meningite), antes de acometer todo o sistema (Meningoventriculite)(15). Este trabalho demonstrou que a coleta do LCR pela PL apresenta uma sensibilidade maior no diagnóstico de infecção do SNC do que a coleta pela DVE. Ao total foram diagnosticados 77 casos de infecção, dos quais 58,4% foram identificados apenas no LCR coletado pela PL e apenas 10% foram diagnosticados com base apenas no LCR ventricular. Um total de 32,4% casos apresentaram alterações no LCR coletado em ambos os métodos, o que corrobora um quadro de infecção de todo o sistema liquórico (meningoventriculite).

O achado exposto acima demonstra que a coleta por PL é um método de maior sensibilidade para diagnóstico de infecção do SNC em relação à coleta pela DVE, uma vez que a PL permitiu o diagnóstico de 90% dos casos de infecção. Esta informação é de grande relevância clínica, uma vez que em sua maioria, a investigação de infecção pós-operatória do SNC é restrita à coleta do LCR apenas pela DVE, o que, com base nos resultados deste estudo, permitiria um diagnóstico de apenas 41,55% dos casos de infecção e reforça a não necessidade de coleta rotineira de liquor da dve em determinados serviços. A baixa sensibilidade da coleta da DVE é, normalmente, corrigida por uma coleta seriada de LCR da DVE em um segundo momento (cerca de 48 horas após a primeira coleta). Esta conduta, popularizada em muitos serviços mas sem respaldo da literatura, é temerária ao paciente uma vez que ele poderia estar com um quadro de infecção do SNC não tratada há 48 horas, o que comprovadamente aumenta o risco de morbi-mortalidade(2,5,11,16).

Além de ser mais sensível que a coleta pela DVE, a coleta de LCR de ambos os sítios permite que, em caso de normalidade no LCR em ambas as amostras, os médicos assistentes tenham maior segurança na exclusão de infecção do SNC, ou seja, aumenta o valor preditivo negativo da análise.

Há duas principais hipóteses para explicar a maior sensibilidade para diagnóstico de infecção no LCR coletado pela PL. Uma hipótese é que a incidência de meningite seja maior que a de ventriculite, mesmo em pacientes portadores de ventriculostomia. Isso se deve ao fato de que a presença da DVE aumenta o risco para ventriculite,

contudo não exclui o risco de meningite uma vez que para introduzir o cateter de DVE é necessária a realização de uma TREPANAÇÃO e abertura da dura-máter, procedimentos que são fatores de risco para a meningite. Uma segunda hipótese que explica a maior sensibilidade do LCR coletado pela PL é que o fluxo liquórico leva o LCR alterado para o espaço subaracnóideo, limpando/lavando o LCR do ventrículo. Com isso, o LCR contido nas cavidades ventriculares seria mais limpo, uma vez que as bactérias e o liquor com as alterações bioquímicas tenham sido drenados para fora do sistema ventricular.

Essa segunda hipótese poderia também explicar a baixa correlação no resultado das análises das variáveis bioquímicas avaliadas no LCR coletado na PL em relação à DVE. Esta baixa correlação demonstra que o LCR pode apresentar resultados distintos dependendo do local onde ele é coletado, e que a coleta isolada de apenas um local não é o suficiente para excluir um quadro de infecção do SNC.

O diagnóstico de infecção pós-operatória do SNC é feito através de critérios clínicos, microbiológicos e bioquímicos que quando analisados em conjunto permitem ou não o diagnóstico de infecção. Este trabalho demonstrou que as variáveis bioquímicas descritas na literatura estão alteradas nos casos de infecção, com diferença estatisticamente significativa em relação aos casos sem infecção. Essa diferença mostrou-se verdadeira tanto nos casos de ventriculite mas sem meningite, como também nos casos de meningite sem ventriculite. Ou seja, nos casos de infecção, o aumento da celularidade, aumento da proteinorraquia e a diminuição da glicorraquia são estatisticamente significantes em relação aos resultados das mesmas variáveis nas amostras não compatíveis com infecção.

A análise dos 25 casos de meningoventriculite demonstrou que não há diferença na celularidade liquórica quando a infecção está presente no ventrículo e nas meninges, contrariando o achado descrito por Conen A. et al(17). Contudo os demais parâmetros (glicorraquia e proteinorraquia) mostram-se mais alterados no LCR da PL. Esta diferença não é relevante no ponto de vista de permitir o diagnóstico de infecção ou não, mas corrobora a hipótese de que o fluxo liquórico faz com que o LCR mais alterado seja depositado ou levado para o espaço subaracnóideo.

Os parâmetros lactado e IC não fazem parte dos critérios do CDC para diagnóstico de infecção do SNC. Contudo, frequentemente são utilizados como critérios auxiliares na decisão de iniciar antibioticoterapia ou não em casos suspeitos de infecção do SNC cujo LCR não tem todas as alterações que preenchem os critérios de infecção do CDC.

Por exemplo, paciente com DVE que apresenta febre e o LCR coletado da DVE tenha aumento da celularidade e da proteinorraquia, mas a glicorraquia não é inferior a 50% da glicemia. Segundo os critérios do CDC, este LCR não preenche critério de infecção. Porém, normalmente o médico assistente fica desconfortável em não tratar o paciente, pois 2 parâmetros sugerem infecção e um não. Nestas situações, utiliza-se o lactato como uma variável extra na definição de iniciar o tratamento (em caso de valores de lactato $> 3,5$) ou não (se lactato $< 3,5$).

O cálculo do IC foi descrito em 2011 como um parâmetro que isoladamente permitiria o diagnóstico de ventriculite, cuja alteração anteciparia em até 72 horas as alterações das demais variáveis necessárias para diagnóstico segundo os critérios do CDC(2). Embora não tenha sido descrito para o LCR coletado por PL, os autores avaliaram o IC tanto no LCR da DVE quanto da PL para avaliar o comportamento desta variável. Notou-se que nos casos de infecção, o IC mostrou-se significativamente maior do que nos casos sem infecção. Achado este independente se o LCR era proveniente da DVE ou da PL.

O cálculo do IC é uma razão entre a celularidade encontrada no LCR em relação ao número de hemácias encontrada no liquor, em comparação com o número de leucócitos sérico em relação ao número de hemácias séricas. Ou seja, na essência, o IC visa avaliar se há um influxo de leucócitos para o LCR maior do que seria esperado. A maior presença de leucócitos no LCR significa um processo inflamatório reacional, que pode sugerir um quadro infeccioso incipiente. Portanto, um IC elevado sugeriria a presença de bactérias no local causando um processo infeccioso/inflamatório que ainda não consumiu a glicose e não produziu proteínas. Apenas ativou o sistema imune causando aumento dos leucócitos no local.

Os resultados desse trabalho sugerem uma outra hipótese para explicar o IC alterado. Possivelmente, em casos de meningite, a infecção vai promover uma diminuição da glicorraquia, aumento da proteinorraquia e da celularidade no espaço subaracnóide, mas como as bactérias não estão presentes no ventrículo não há consumo da glicose nem aumento da proteína neste compartimento. A maior celularidade poderia ser secundária à ativação do sistema imune pela meningite, que permitiria a diapedese dos leucócitos em direção ao liquor aumentando assim a proporção leucócitos/hemácias no LCR em relação à proporção leucócitos/hemácias no sangue. Esta hipótese fisiopatológica cujo influxo de células inflamatórias para a limpeza do LCR é desencadeada por um fator específico baseia-se na descrição dos casos de meningite

asséptica(1,10,18), mas que neste caso estaria ativado pela presença de bactérias na meninge.

O patógeno foi identificado em 3 amostras coletadas pela PL e em 10 amostras coletadas pela DVE. Ou seja, o agente etiológico foi identificado em 4,28% dos casos de meningite e em 31,25% dos casos de ventriculite. A menor taxa de identificação do patógeno na PL em relação à DVE foi descrita por Horo et al (19). Em comparação ao estudo realizado no mesmo serviço e publicado em 2017(20), a taxa de identificação do patógeno no LCR coletado pela DVE foi maior. No entanto, esta maior taxa de identificação do patógeno pode ter um viés de que todo paciente com germe isolado no LCR foi considerado como portador de infecção do SNC, e não foi classificado ou avaliado quanto a possibilidade de colonização ou contaminação da amostra. Esse possível viés de aferição é secundário a aplicação dos critérios do CDC, segundo o qual todo paciente portador de DVE que apresente febre e que tenha crescimento de uma bactéria no LCR é considerado como paciente com infecção do SNC, independentemente dos parâmetros bioquímicos. Essa limitação é inata do critério adotado para firmar o diagnóstico de infecção pos-operatória do SNC em pacientes portadores de DVE, e já foi criticada por outros autores. Contudo, como os critérios do CDC são os mais aceitos e aplicados na literatura médica sobre o tema, ele foi utilizado neste trabalho(21).

A análise dos patógenos isolados neste trabalho corrobora a tendência de maior incidência de casos causados por germes gram negativos nos estudos publicados após a década de 1990 (22–26). Acredita-se que a maior proporção de infecção por gram negativos nos últimos anos seja secundária a antibiótico profilaxia realizada na indução anestésica e no trans-operatório que tem maior cobertura pra germes Gram positivos(6). Contudo, diferentemente do que foi publicado por outros autores(3)., a *Klebsiella pneumoniae* foi a bactéria gram negativa mais incidente nessa amostra. Entre os casos de infecção por patógenos gram positivos, todos foram espécies do gênero *Staphylococcus* constituintes da flora cutânea.

Conclusão

A infecção pós-operatória do SNC é a complicação mais incidente nos pacientes submetidos a neurocirurgia. A meningite pode ocorrer em qualquer paciente

neurocirúrgico, uma vez que a meninge é exposta durante a cirurgia. A colocação de um cateter de DVE acrescenta o risco de o paciente desenvolver ventriculite. Este trabalho demonstrou que todos pacientes submetidos a neurocirurgias e portadores de DVE que evoluem com quadro sugestivo de infecção requerem investigação líquórica tanto do sistema ventricular (DVE) quanto do espaço subaracnóide (PL). A coleta de liquor apenas do sistema de DVE apresenta baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo, portanto, sua coleta isoladamente não permite a exclusão do SNC como foco infeccioso. A complementação da investigação com PL apresenta uma sensibilidade 2,18 vezes maior para diagnóstico de infecção, além de uma maior segurança na exclusão diagnóstica quando, juntamente com o LCR da DVE, não tiver critérios de infecção.

Referências

1. Lozier AP, Sciacca RR, D ES. VENTRICULOSTOMY-RELATED INFECTIONS: A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE. 2002;51(1):170–82.
2. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index – a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage) -related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage ? *Acta Neurochir.* 2004;(146):477–81.
3. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol.* 2008;255(11):1617–24.
4. Hill AE, Bleck TP, Singh K, Ouyang B, Busl KM. CSF lactate is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;
5. Hariri O, Farr S, Lawandy S, Zampella B, Miulli D, Siddiqi J. Will clinical parameters reliably predict external ventricular drain-associated ventriculitis: Is frequent routine cerebrospinal fluid surveillance necessary? *Surg Neurol Int.* 2017;
6. Martin R, Zimmermann L, Huynh M, CR P. Diagnostic Approach to Health Care- and Device-Associated Central Nervous System Infections. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11):1–12.
7. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, et al. Ventriculostomy-associated infections: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2005;
8. Reichert MCF, Medeiros EAS, Ferraz FAP. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: Incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control.* 2002;
9. Kourbeti IS, Koslow M. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. 2007;60(2):317–26.

10. Hoogmoed J, Beek D van de, Coert BA, Horn J, Vandertop W, Verbaan D. Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;
11. Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, Wolff CL, Gillespie GY, Markert JM, et al. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1237–42.
12. Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA V. Lumbar Puncture. *N Engl J Med*. 2006;355(13):13–6.
13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):34–65.
14. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
15. Ziai WC, Iii JIL. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. 2008;22(4):427–68.
16. Kourbeti IS, Jacobs A V., Koslow M, Karabetsos D, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery*. 2007;60(2):317–25.
17. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt–Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clin Infect Dis*. 2008;
18. Park P, Garton H, Kocan M, Thompson B. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery*. 2004;55:594–601.
19. Horo JCO, Sampathkumar P. Infections in Neurocritical Care. *Neurocrit Care*. 2017;
20. dos Santos S, Fortes Lima T, Lunardi L, Stefani M. External ventricular drain-related infection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;
21. Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, Zipfel GJ, et al. Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;
22. Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:165–73.
23. Gulati S, Kapil A, Das B, Dwivedi S, Mahapatra A. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. *Neurol India*. 2001;49:134–137.
24. Lu C, Chang W, Chuang Y, Chang H. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surg Neurol*. 1999;52:438–444,.
25. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2010;
26. Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcome in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;

13. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO ORIGINAL EM INGLÊS

Title: Cerebral Spinal Fluid collected by Lumbar Puncture has a higher diagnostic accuracy than collected by Ventriculostomy

Authors: Guilherme Finger MD^{1,2}, Paulo Valdeci Worm MD PhD¹, Samir Cezimbra dos Santos MD MsC¹, Pasquale Gallo MD PhD¹, Marco Antônio Stefani MD PhD².

1 – Neurosurgery Department of Cristo Redentor Hospital, Porto Alegre RS, Brazil

2 – Graduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brazil

Author for correspondence:

Name: Guilherme Finger

Adress: Domingos Rubbo street 020, Cristo Redentor neighborhood. Porto Alegre, RS, Brazil

Zip code: 91040-000

E-mail address: guilhermefingermd@gmail.com

Phone number: +(55) 51-99877-4088

Address correspondence and reprint requests to Guilherme Finger, MD, guilhermefingermd@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8365-8032

FINANCIAL SUPPORT: there was no financial or funding support for the project

Conflict of interest: authors have no conflicts to report

Key-words: infectious ventriculitis, bacterial meningitis, neurosurgery, ventriculostomy

Abstract

Background: Neurosurgical patients harboring a ventriculostomy who develop fever and systemic signs of infection require the screening for infection in the Central Nervous System (CNS). This investigation is based on the analysis of the Cerebral Spinal Fluid (CSF), which can be collected by the external brain deviation (EVD) or by lumbar puncture (LP). The sample collected by ventriculostomy is the gold standard for diagnose of ventriculitis. On the other hand, LP is the gold-standard method for diagnosing meningitis. When only one sample is analyzed the diagnose might be dubious or false negative, impacting the proper treatment of the patient.

Objective: To compare the diagnose accuracy of infection in the CNS when the CSF is collected from EVD and from LP.

Methods: Authors conducted a transversal study at the Neurosurgery Department of Cristo Redentor Hospital from . Sample size was calculated based on the results of a pilot study, which indicated that in order to achieve a power of 95%, a total of 141 samples was required. Post-neurocurgical patients harboring a ventriculostomy who developed fever and signs of infection, who respected the inclusion and exclusion criteria, were included and submitted to the CSF analysis collected by LP and also from the EVD. The diagnose of infection was based on the CDC criteria. The diagnose sensibility and the results correlation were analyzed using the Kappa Index.

Results: The 141 samples were collected from 108 patients, mostly females (58,3%) with a mean age of 57,81. The most frequent pathology which required the instalation of the ventriculostomy was Subarachnoid Hemorrhage (SAH), followed by deep brain hematomas with hemoventricles. Among the 282 samples (141 from LP and 141 from ventriculostomy), a total of 102 were compatible with infection. Seventy CSF from LP fulfilled infection criteria. However, only 32 ventriculostomy samples demonstrated infection. Among the 70 cases of meningitis, in 25 the CSF collected from the ventriculostomy was also suggestive of infection, but in 35 patients only the CSF from LP was suggestive of CNS infection. On the other hand, only 7 patients had the diagnose of ventriculitis without signs of infection in the CSF collected by LP. In other words, authors identified 45 (58,44%) cases of meningitis, 7 (9%) cases of ventriculitis and 25 (32,46%) cases of meningoventriculitis. The Kappa Correlation Index for the results obtained from LP and EVD was 0.260 and McNemar Chi-Squared test < 0.01 .

Conclusion: Authors demonstrated that every neurosurgical patient harboring an EVD who presents signs of infection needs to be investigated for infection in the CNS by collecting CSF samples from the ventricle and also from LP. The CSF analysis exclusive from the EVD has a low sensibility and negative predictive value. The investigation must be complemented in a standard pattern by the analysis of the CSF collected from LP, which has a sensibility 2.18 times higher than the EVD. Besides, when the analysis from both compartments are not suggestive infection, the physicians have a higher security to exclude CNS infection.

Introduction

The placement of an EVD is a surgical procedure performed in cases of severe pathologies in the brain. This catheter allows continuous intensive neurological monitoring and also is a temporary treatment for intracranial hypertension, since the drainage of the CSF helps to regulate the pressure inside the skull. The EVD is commonly placed in patients with hydrocephalus, SAH, deep brain hematomas or other conditions that impair the CSF flow through the ventricles towards the Superior Sagittal Sinus (SSS)(1,2).

Even though the EVD placement in the frontal horn of the lateral ventricle has a low risk of complications, its presence increases the risk of CNS infection(3). Early diagnosis of CNS infection is a challenge for physicians since neurologic clinical signs and symptoms are vague (4,5). Moreover, according to the medical literature, biochemical evaluation of the CSF collected from the EVD are usually not helpful for the diagnosis of infection, especially in patients with SAH, hemiventricles or who has recently been submitted to brain surgery, since the CSF alterations seen in those conditions are difficult to be differentiated from the alterations found in infected patients (6).

The proper and reliable diagnosis of CNS infection is of major importance, and the earlier the diagnosis is sealed or ruled out, the lower is the morbimortality of this condition (7,8). According to most authors, antibiotics must be initiated as soon as the first sign of CNS infection appears and the CSF is collected for analysis (9). However, unnecessary use of antibiotics is also hazardous for the patients, with risk of hepatic or renal failure, and may induce bacterial resistance (6). Possibly the analysis of the CSF collected from a different compartment, may have a higher sensibility for the diagnosis of CNS infection; and if the sample is not suggestive of infection, physicians will be more confident to discard CNS infection.

The objective of this project is to compare the diagnosis accuracy from the CSF collected from the EVD to the sample collected by LP in patients submitted to a neurosurgical procedure and who harbor a ventriculostomy.

Methods

The study was approved by the Ethics of Committee in Research of the Hospital Nossa Senhora da Conceição (CAAE: 75903717.3.0000.5530) under the number 2.407.104. Before the study was initiated, authors performed a pilot study in order to determine the sample size. Using the software PEPI 4 and assuming a prevalence of postsurgical meningitis of 30% and ventriculitis of 40%, in order to achieve a power of 95% and a Kappa Index of concordance of at least 0.80, a total of 141 individuals was required.

Authors performed a transversal study at the Neurosurgery Department of Cristo Redentor Hospital. All patients were under the responsibility of the Neurosurgery Department but were located at the Intensive Care Unit when the CSF samples were collected. Biochemical and microbiological analysis were performed in the respective laboratories located in the same institution.

Inclusion criteria were patients previously submitted to a neurosurgery who developed fever and systemic signs of infection while the EVD was still placed. Patients with clear signs or previous diagnose of extra cranial infections were not included. Besides, patients whose primary brain pathology was any type of brain tumor or severe head trauma (open head trauma, epidural hematoma, subdural hematoma or CSF leakage) were excluded. Patients with contraindications for LP were also not included in the project.

All samples were collected from the EVD and LP by the same physician (primary author), in an aseptic form and following the standard techniques described in medical literature(10). The samples were collected with 1 hour of difference between them, in order to avoid its mixture during laboratory analysis.

Demographic variables (gender, age), primary disease, microbiology results (Gram stain and culture) and biochemical data (cell number, CSF protein, CSF glucose, blood glucose at the moment of CSF sample collection, lactate) were collected. Authors also calculated the cell index of every sample.

Statistic analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences - SPSS® 22.0 - software for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were presented in absolute and relative frequencies (proportions). Numerical variables were submitted to the Kolmogorov-Smirnov test to evaluate its parametricity. Parametrical variables are presented as mean and standard deviation. Not parametrical variables are presented as median and interquartile interval. Analyses will be classified as statistically significant if $P \leq$

0.05, with a confidence interval of 95%. The correlation of the results of the CSF collected from the EVD and LP was analyzed by the Kappa Concordance Index and corroborated by the McNemar Chi-Square Test.

Results

The period necessary to include the 141 individuals was from July 4th 2016 and March 27th 2019. The 282 samples, 141 from the EVD and 141 from LP, were collected in 108 patients (some patients were submitted to the investigation more than once, since they persisted with signs of infection with no clear focus), mostly females (58,3%), with a mean age of 57,81 varying from 18 to 86 years-old (Table 1).

The main brain pathology that required an EVD in this sample was SAH, followed by deep brain hematoma and patients with traumatic subarachnoid hemorrhage (tSAH) and brain swelling. Only one patient suffered from Arteriovenous Malformation rupture (Table 1).

Table 19 Demographic sample data

Variable	Result
Number of CSF analyzed	282
CSF from PL	141
CSF from EVD	141
Number of Patients	108
Gender	
Female	63 (58,3%)
Male	45 (41,7%)
Age	57,81 (\pm 13,72)*

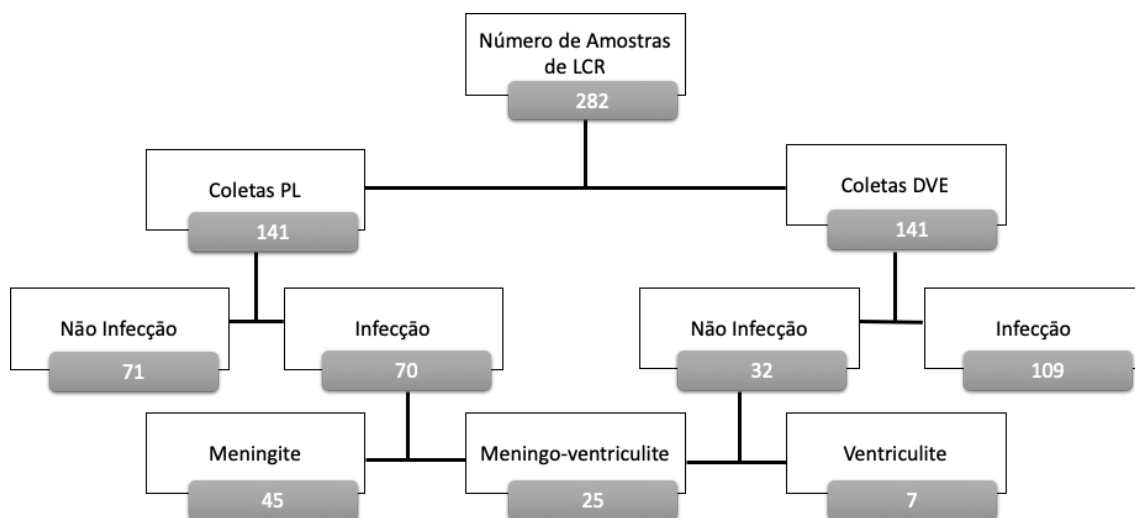
Primary brain pathology

SAH	53 (49,1%)
Deep brain Hematoma	41 (38%)
AVM	1 (0.9%)
tSAH	13 (12%)

*Mean(Standard Deviation)

Based on the diagnostic criteria for CNS infection (meningitis and ventriculitis) published by CDC(11), among the 282 samples, a total of 77 were compatible with infection. Analyzing separately the LP samples, 70 out of the 141 met infection criteria. On the other hand, 32 out of the 141 samples collected from the EVD met infection criteria. Among the 70 patients with infection based on the CSF from LP, 25 patients also had infection based on the CSF collected from the EVD, but 35 had infection only in the LP sample. Only 7 patients with infection criteria based on the EVD CSF did not met the infection criteria in the LP sample. In other words, the analysis of the cases with infection demonstrates that 45 (58,44%) were meningitis, 7 (9%) were ventriculitis and 25 (32,46%) were meningoventriculitis (Figure 2).

Figure 4 Sample Results Diagram



The correlation of the results for the diagnose of infection among samples collected from LP and EVD was analyzed using the Kappa Correlation Index, whose value found was 0.260 (classified as weak to regular) (12). The McNemar Chi-squared test corroborated the weak correlation of the results with a $P < 0,01$ (Table 2).

Table 20 Number of Meningitis and Ventriculitis Diagnose and its Correlation Index

Diagnose	Result
Meningitis	45 (49,64%)•
Ventriculitis	9 (22,69%)•
Meningo-ventriculitis	25 (32,46%)•
Kappa Index	0.260
McNemar Chi-squared Test	$<0,001^{\circ}$

•Number of cases (Percentage); $^{\circ}$ P Value

Authors analyzed biochemical variables separately (cell number, CSF glucose, blood glucose, relation between CSF glucose and blood glucose, CSF protein, CSF lactate and Cell Index) in all groups, in order to evaluate the pattern of each variable in the patients with meningitis or not (from the samples collected by LP), and also in patients with ventriculitis or not (for those samples collected from EVD). The results of this analysis are presented on Table 3.

Table 21 Biochemical data classified by group

Variable	Meningitis	Not Meningitis	Ventriculitis	Not Ventriculitis
Number of Cells	665,5 (289-2740,5) α	48 (20 – 181) α	461 (101 – 2405) α	112 (27 – 393) α

CSF Glucose	39,6 ± 22,9*	76,6 ± 21,8*	59,7 ± 30,1*	88,6 ± 21,3*
Blood Glucose	149,9 ± 41,8*	143,4 ± 35,7*	174,8 ± 51,6*	144,1 ± 35,1*
CSF/Blood Glucose	0,27 ± 0,14*	0,54 ± 0,12*	0,35 ± 0,14*	0,63 ± 0,12*
CSF Protein	184,5 (121,5 – 358)α	100 (51 – 176) α	123 (69 – 272) α	48 (28 – 86,5) α
Lactate	6 (4 - 9) α	3 (2 – 4) α	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α
CI	7,50 (3 – 38,25) α	4 (1 – 30) α	7 (2 – 24,5) α	3 (1 – 8) α

*Mean (Standard Deviation); α Median (Interquartil Interval)

Analysing exclusively the samples collected by LP, all biochemical variables are different, with statistical significance, when the group meningitis is compared to the group not meningitis. The differences found are in accordance to what would be expected in a CNS infection scenario – elevated number of cells, protein, lactate and CI, with decreased levels of CSF glucose and the relation CSF/Blood glucose < 0.5.

Table 22 Comparison of the Biochemical Variables between the meningitis and not meningitis groups

Variable	Meningitis	Not Meningitis	P Value
Number of Cells	665,5 (289-2740,5) α	48 (20 – 181) α	< 0,001β
CSF Glucose	39,6 ± 22,9*	76,6 ± 21,8*	< 0,001δ
Blood Glucose	149,9 ± 41,8*	143,4 ± 35,7*	0,324δ
CSF/Blood Glucose	0,27 ± 0,14*	0,54 ± 0,12*	< 0,001δ
CSF Protein	184,5 (121,5 – 358) α	100 (51 – 176) α	< 0,001β
Lactate	6 (4 - 9) α	3 (2 – 4) α	< 0,001β

CI 7,50 (3 – 38,25) α 4 (1 – 30) α 0,02 β

α Median (Interquartile Interval); * Mean (\pm Standard Deviation); β Mann-Whitney U-Test; δ T-Student Test

The analysis of the samples collected from EVD also demonstrated statistically significant alterations in the biochemical pattern when the group ventriculitis was compared to the group not ventriculitis. As expected in this scenario, the ventriculitis group demonstrated elevated number of cells, protein, lactate and CI, with decreased levels of CSF glucose and the relation CSF/Blood glucose < 0.5 (Table 5).

Table 23 Comparison of the Biochemical Variables between the Ventriculitis and not Ventirculitis groups

Variable	Ventriculitis	Not Ventriculitis	P Value
Number of Cells	461 (101 – 2405) α	112 (27 – 393) α	$< 0,001\beta$
CSF Glucose	59,7 \pm 30,1*	88,6 \pm 21,3*	$< 0,001\delta$
Blood Glucose	174,8 \pm 51,6*	144,1 \pm 35,1*	0,003 δ
CSF/Blood Glucose	0,35 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*	$< 0,001\delta$
CSF Protein	123 (69 – 272) α	48 (28 – 86,5) α	$< 0,001\beta$
Lactate	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α	$< 0,001\beta$
CI	7 (2 – 24,5) α	3 (1 – 8) α	0,012 β

α Median (Interquartile Interval); * Mean (\pm Standard Deviation); β Mann-Whitney U-Test; δ T-Student Test

Authors compared the results of the biochemical variables in the 25 patients with criteria for CSF infection in the samples collected from both sites. In this analysis, the cell

number and blood glucose level were not different between groups. However, CSF glucose and relation CSF/blood glucose were significantly lower in the meningitis group, while the level of lactate, CSF protein and CI were higher in the meningitis group.

Table 24 Comparison of the Biochemical Variables between the meningitis and ventriculitis groups

Variable	Meningitis	Ventriculitis	P Value
Number of Cells	1323 (453-6408.5) α	901 (219 – 2796) α	0,183 β
CSF Glucose	39,6 \pm 22,9*	59,7 \pm 30,1*	0,002 δ
Blood Glucose	149,9 \pm 41,8*	174,8 \pm 51,6*	0,059 δ
CSF/Blood Glucose	0,27 \pm 0,14*	0,35 \pm 0,14*	0,003 δ
CSF Protein	245 (147,5 – 554) α	182 (73 – 331) α	0,014 β
Lactate	9 (6 – 10,5) α	6 (4.5 – 8) α	0,004 β
CI	10 (4 – 65,5) α	7 (2 – 55) α	0,018 β

α Median (Interquartile Interval); * Mean (\pm Standard Deviation); β Mann-Whitney U-Test; δ T-Student Test

The analysis of the 45 individuals with diagnose of meningitis but without ventriculitis demonstrated that blood glucose and CI are not significantly different between groups. Although, the number of cells, lactate and CSF protein were significantly higher in the meningitis group; while CSF glucose and the relation CSF/blood glucose were lower in this group (Table 7).

Table 25 Comparison of the Biochemical Variables between the groups Meningitis and Not Ventriculitis

Variable	Meningitis	Not Ventriculitis	P Value
-----------------	-------------------	--------------------------	----------------

Number of Cells	1323 (453-6408.5) α	112 (27 – 393) α	0,027 β
CSF Glucose	39,6 \pm 22,9*	88,6 \pm 21,3*	<0,001 δ
Blood Glucose	149,9 \pm 41,8*	144,1 \pm 35,1*	0,79 δ
CSF/Blood Glucose	0,27 \pm 0,14*	0,63 \pm 0,12*	<0,001 δ
CSF Protein	245 (147,5 – 554) α	48 (28 – 86,5) α	<0,001 β
Lactate	9 (6 – 10,5) α	3 (2 – 4) α	<0,001 β
CI	10 (4 – 65,5) α	3 (1 – 8) α	0,198 β

α Median (Interquartile Interval); * Mean (\pm Standard Deviation); β Mann-Whitney U-Test; δ T-Student Test

In the 7 cases of ventriculitis without meningitis there was no difference in any biochemical variable when they were analyzed separately (Table 8).

Tabela 26 Comparison of the Biochemical Variables between the Ventriculitis and no Meningitis groups

Variable	Ventriculitis	Not Meningitis	P Value
Number of Cells	461 (101 – 2405) α	48 (20 – 181) α	0,176 β
CSF Glucose	59,7 \pm 30,1*	76,6 \pm 21,8*	0,3501 δ
Blood Glucose	174,8 \pm 51,6*	143,4 \pm 35,7*	0,202 δ
CSF/Blood Glucose	0,35 \pm 0,14*	0,54 \pm 0,12*	0,115 δ
CSF Protein	123 (69 – 272) α	100 (51 – 176) α	0,866 β

Lactate	5 (4 – 7,75) α	3 (2 – 4) α	0,336 β
Cl	7 (2 – 24,5) α	4 (1 – 30) α	0,345 β

α Median (Interquartile Interval); * Mean (\pm Standard Deviation); β Mann-Whitney U-Test; δ T-Student Test

Among the 77 samples with biochemical criteria for infection, the pathogen was identified in 13 cases. The CSF collected by LP identified the bacteria in the culture exam in 3 patients, while 10 cultures were positive in the samples collected from EVD. The bacteria identified in the LP samples were *Staphylococcus hominis* (in one case) and *Klebsiella pneumoniae* (in two cases). *K. pneumoniae* was also the most identified pathogen in the CSF samples collected from the EVD, followed by *Serratia marcescens* and *Staphylococcus epidermidis* (Table 9).

Table 27 Pathogens identified in the CSF collected from LP and EVD

Pathogen	Number of cases
CSF collected by LP	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
CSF collected from the EVD	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1

Staphylococcus hominis 1

Leclercia adecarboxylata 1

Discussion

Even though the CSF is produced in the ventricles of the brain and flows through the subarachnoid space of the head and spine before being absorbed by the venous sinuses of the head, it has a distinct pattern of presentation in early phases of CNS infection. The CNS infection may start inside the ventricles (ventriculitis) or in the meninges (meningitis); if the infectious process is not treated, it spreads to the whole liquoric system causing meningoventriculitis (13). The results from this project demonstrate that the CSF collected by LP (from the subarachnoid space) has a higher sensibility for the diagnose of CNS infection in patients harboring a ventriculostomy, when compared to the CSF collected from the EVD. A total of 77 CNS infections was diagnosed in this sample, mostly identified only in the CSF from the LP (58,4%), and only 10% of the cases were identified only by the CSF collected from the EVD. Almost one third of thecases were compatible with meningoventriculitis.

This finding suggests that LP is a method of higher sensibility for the diagnose of CNS infection even in patients with ventriculostomy, since the samples collected by LP were able to diagnose 90% of CNS infection cases. This information is of great clinical and neurosurgical value, since usually the investigation for CNS infection in those patients is limited to the analysis of the EVD CSF, whose sensivity is only 41,55% according to this study. The low sensivity of this method is not new for neurosurgeons; therefore, in many neurosurgical departments, the CSF is sistematically collected or when the diagnose of infection is doubtful a second EVD CSF collection is performed after 48 hours from the previous one. This approach, not based on medical literature, put the patient under risk of 48 hours of CNS infection without proper treatment, increasing its morbi-mortality (2,7,8,14).

Besides increasing the sensibility of the investigation, adding LP as na investigative procedures in this patients, increases the negative predictive value, in case of normality in the samples collected from both sites. This allow the assistant physician

to be more confident in the exclusion of CNS infection, better targeting treatment, resulting in better care of the patients.

There are two main hypothesis to explain the higher diagnose sensivity in the CSF collected by LP. The first is that the incidence of meningitis is higher than the incidence of ventriculitis, even in patients with ventriculostomy. This thought is based on the fact that the presence of the EVD increases the risk for ventriculitis, however it does not diminishes the risk of meningitis; since the surgery for EVD placement requires calvarian trepanation and dural opening, two known risk factors for meningitis(15,16). A second hypothesis is based on the CSF flow, since it is produced in the brain ventricles and pushed towards the subarachnoid space in the spine before flows back to the subarachnoid space of the brain. According to its unidirectional flow, the CSF constantly cleans the ventricle washing the cavity, directing the pathogens and the CSF with altered biochemical patterns to the spinal subarachnoid space.

This second hypothesis could also explain the low correlation index found when the CSF from the EVD was compared to the CSF from LP in the same patient. Nonetheless, this low correlation undoubtedly demonstrates that the CSF can have distinct results based on the site where it is collected from. Therefore, the collection from only one site is not sufficient to exclude CNS infection.

The diagnose of CNS postsurgical infection is based on clinical, microbiological and biochemical criteria, which when analyzed together allow the diagnose of CNS infection or not. The results of this study demonstrate that biochemical variables, previously described in medical literature, have a different presentation in cases of infection when compared to patients without infection, as would be expected. This difference was true in cases of ventriculitis without meningitis, but also in cases of meningitis without ventriculitis. In other words, the higher number of cells and CSF protein, and lower levels of CSF glucose are reliable parameters to be analyzed in order to exclude or not CNS infection.

Analysis of the 25 patients with meningoventriculitis demonstrated that there is no difference in the number of cells when infection is simultaneously present in the ventricles and in the meninges, opposed to the findings described by Conen et al(17). However, the levels of protein and glucose in the CSF had a more significant alteration in the CSF collected by LP. This finding is not relevant in terms of diagnose of CNS infection, although it reinforces the theory that the CSF with more biochemical alteration is conducted/drained to the spinal subarahnoid space.

Parameters such as CSF lactate and CI are not part of the CDC criteria. Although, those variables are frequently used as auxiliary parameters that help physicians to decide to start antibiotic therapy or not in a patients with unclear cases. Usually, when the scenario is not clear, antibiotic treatment is started if the lactate level is $> 3,5$ or if the CI is > 5 .

The CI was first described in 2011 as a parameter that could, in isolation, determine the diagnose of ventriculitis. According to that study, the CI could anticipate the diagnose of ventriculitis in up to 72 hours(2). Even though the CI was not described for CSF collected from LP, authors analyzed the IC in all samples of the present study (EVF and LP), in order to evaluate the behavior of this variable. According to the findings of this study, CI was significantly higher in cases of CNS infection in samples collected from both sites.

The CI is the proportion of the number of cells found in the CSF by the number of red blood cells found in the CSF divided by the same itens found in the blood. In its essence, the CI aims to identify if there is an abnormal influx of leucocytes towards the CNS. Higher levels of leucocytes suggest an inflammatory process, which can be a sign of incipiente infection. Therefore, $CI > 5$ suggests the presence of a bacteria in the CNS that would be responsible for the inflammatory process but that has not consumed CSF glucose and did not produce significant amount of proteins, yet. In early phases, possibly, the infection might activate the immune system causing an influx of leucocytes to the CSF.

The results from this project allow the assumption of a new hypothesis to explain the alterations of the CI. Possibly, in cases of meningitis only, the infection will decrease the CSF glucose, increase CSF protein and CI levels in the subarachnoid space, but since the bacteria is not in the ventricle, there is no consumption of CSF glucose and no production of CSF protein in this compartment. The higher number of cells may be secondary to a systemic activation of the immune system by the meningitis, which would promote an influx of leucocytes to the CSF, and consequently increase the proportion of leucocytes to red blood cells in the CSF (ultimately increasing the CI). This hypothesis is based on the fact that there was no statistically significant difference in the CI when comparing patients with meningitis without ventriculitis. Besides, the influx of leucocytes secondary to an inflammatory process has been described in the physiopathology of the aseptic meningitis (1,6,18), but in this case the activation would be the presence of a pathogen in the meninges.

Bacteria was identified in 3 samples collected by LP and in 10 samples collected from the EVD. In other words, the pathogen was identified in 4,28% of the meningitis cases and in 31,25% of the cases of ventriculitis. The lower identification of the pathogen in the CSF collected by LP when compared to the EVD has already been described by Horo et al (19). Comparing the results of this study to the results of a previous study conducted by the same neurosurgery department in 2017(20), the index of pathogen isolation was higher in the present study. However, this higher proportion of pathogens identified in this study might have an analysis bias, since all patients, in whose sample there was a pathogen growth, were classified as infected, and no patient was evaluated for colonization of the system or contamination of the sample. This measurement bias is a limitation of the CDC criteria, which stands that every febrile patient who harbors an EVD and has a pathogen identified in the CSF is classified as infected, regardless of the biochemical parameters. The limitation of this criteria has already been cited by other authors, however, the CDC criteria remain the most used in clinical scenario and the most accepted in the medical literature (21).

A higher proportion of Gram negative pathogens identified in this study is in accordance to the studies published recently, specially after 1990 (22–26). It is believed that the increase of Gram negative infections in the last years is secondary to the antibiotic prophylaxis performed during the surgery, which covers mostly Gram positive germs (4). In this sample, *K. pneumoniae* was the most frequent Gram negative bacteria identified, which is different to the reports of other authors (3). The Gram positive pathogens isolated in this study were all from the cutaneous flora.

Conclusion

The present study demonstrates that every patient submitted to a neurosurgical procedure with the placement of an EVD who presents signs of infection, must be investigated from CNS infection by analysis of the CSF from the EVD and also from LP. The analysis of the CSF collected from the EVD alone has a low sensitivity and negative predictive value, therefore it is not reliable to exclude the CNS as the origin of the infection. The CSF investigation by LP has a sensitivity of 90%, and if the CSF

from both sites are not suggestive of infection, the physician has a higher confidence to exclude the diagnose of CNS infection.

Reference

1. Lozier AP, Sciacca RR, D ES. VENTRICULOSTOMY-RELATED INFECTIONS: A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE. 2002;51(1):170–82.
2. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index – a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage) -related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage ? Acta Neurochir. 2004;(146):477–81.
3. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol. 2008;255(11):1617–24.
4. Martin R, Zimmermann L, Huynh M, CR P. Diagnostic Approach to Health Care- and Device-Associated Central Nervous System Infections. J Clin Microbiol. 2018;56(11):1–12.
5. Hill AE, Bleck TP, Singh K, Ouyang B, Busl KM. CSF lactate is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies. Clin Neurol Neurosurg. 2017;
6. Hoogmoed J, Beek D van de, Coert BA, Horn J, Vandertop W, Verbaan D. Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care. 2016;
7. Hariri O, Farr S, Lawandy S, Zampella B, Miulli D, Siddiqi J. Will clinical parameters reliably predict external ventricular drain-associated ventriculitis: Is frequent routine cerebrospinal fluid surveillance necessary? Surg Neurol Int. 2017;
8. Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, Wolff CL, Gillespie GY, Markert JM, et al. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. Neurosurgery. 2005;57(6):1237–42.
9. Kourbeti IS, Koslow M. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. 2007;60(2):317–26.

10. Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA V. Lumbar Puncture. *N Engl J Med*. 2006;355(13):13–6.
11. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):34–65.
12. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observe Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
13. Ziai WC, Iii J. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. 2008;22(4):427–68.
14. Kourbeti IS, Jacobs A V., Koslow M, Karabetsos D, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery*. 2007;60(2):317–25.
15. Chen C, Chang C, Lin L, Chen WL, Chang Y, Wang S, et al. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis: A retrospective study. 2016;0(February):0–4.
16. Reichert MCF, Medeiros EAS, Ferraz FAP. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: Incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control*. 2002;
17. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battagay M, Trampuz A. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt–Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clin Infect Dis*. 2008;
18. Park P, Garton H, Kocan M, Thompson B. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery*. 2004;55:594–601.
19. Horo JCO, Sampathkumar P. Infections in Neurocritical Care. *Neurocrit Care*. 2017;
20. dos Santos S, Fortes Lima T, Lunardi L, Stefani M. External ventricular drain-related infection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;
21. Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, Zipfel GJ, et al. Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;
22. Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:165–73.
23. Gulati S, Kapil A, Das B, Dwivedi S, Mahapatra A. Nosocomial infections due to


- Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. *Neurol India*. 2001;49:134–137.
24. Lu C, Chang W, Chuang Y, Chang H. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surg Neurol*. 1999;52:438–444,.
 25. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2010;
 26. Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, Wootton SH, Aguilera E, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcome in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;

14. APÊNDICE 1

Porto Alegre, 02 de Setembro de 2017

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.

Eu, André Martins de Lima Cecchini, chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Cristo Redentor do Grupo Hospitalar Conceição, estou ciente e concordante com a realização do projeto de pesquisa intitulado "*Comparação do liquor coletado por Punção Lombar e pela Derivação Ventricular Externa para o diagnóstico de infecção do sistema nervoso central em pacientes com ventriculostomia*". O projeto será realizado pelo serviço de neurocirurgia do respectivo hospital cujo pesquisador responsável será o Guilherme Finger, sob a orientação dos colegas médicos neurocirurgiões responsáveis pelas atividades acadêmicas do programa de Residência Médica em Neurocirurgia.



André Martins de Lima Cecchini

15. APÊNDICE 2

Porto Alegre, 02 de Setembro de 2017

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.

Eu, Deisi Leticia Oliveira da Fonseca, chefe do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Cristo Redentor do Grupo Hospitalar Conceição, estou ciente e concordante com a realização do projeto de pesquisa intitulado "*Comparação do liquor coletado por Punção Lombar e pela Derivação Ventricular Externa para o diagnóstico de infecção do sistema nervoso central em pacientes com ventriculostomia*". O projeto será realizado pelo serviço de neurocirurgia do respectivo hospital cujo pesquisador responsável será o Guilherme Finger, sob a orientação dos colegas médicos neurocirurgiões responsáveis pelas atividades acadêmicas do programa de Residência Médica em Neurocirurgia.


Dra. Deisi Fonseca
CRM 25344
Medicina Intensiva

Deisi Leticia Oliveira da Fonseca

APÊNDICE 3

PARECER CEP

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação do líquor coletado por Punção Lombar e pela Derivação Ventricular Externa para o diagnóstico de infecção do sistema nervoso central em pacientes com ventriculostomia

Pesquisador: Guilherme Finger

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75903717.3.0000.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.407.104

Apresentação do Projeto:

O mesmo do ANTERIOR

Objetivo da Pesquisa:

O MESMO DO ANTERIOR

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

IDEM ANTERIOR

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

ATENDIDA PENDÊNCIAS

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ATENDIDA AS PENDÊNCIAS

Recomendações:

SEM RECOMENDAÇÕES

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PODE SER APROVADO

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2407 **Fax:** (51)3357-2407 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 2.407.104

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_990524.pdf	24/11/2017 10:44:12		Aceito
Outros	Comprovante_seguinto_estudo.pdf	21/11/2017 17:54:59	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Comprovante_rotina.pdf	21/11/2017 17:54:20	Guilherme Finger	Aceito
Orçamento	Tabela_custos.pdf	21/11/2017 17:53:44	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Termo_anuencia_responsavel.pdf	10/09/2017 12:18:38	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Relacao_integrantes_projeto.pdf	10/09/2017 12:16:30	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Guilherme_Finger.pdf	09/09/2017 15:57:48	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Marco_Antonio_Stefani.pdf	09/09/2017 15:52:53	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Samir_Cezimbra_dos_Santos.pdf	09/09/2017 15:41:56	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Pasquale_Gallo.pdf	09/09/2017 15:41:09	Guilherme Finger	Aceito
Outros	Termo_compromisso_relatorio.pdf	05/09/2017 20:27:54	Guilherme Finger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_para_GEP.docx	05/09/2017 20:21:43	Guilherme Finger	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil.pdf	04/09/2017 21:50:48	Guilherme Finger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 30 de Novembro de 2017

Assinado por:

Daniel Demétrio Faustino da Silva
(Coordenador)

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2407 **Fax:** (51)3357-2407 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br