

PARÂMETROS LABORATORIAIS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO EM INDIVÍDUOS COM MENINGITE POR ENTEROVÍRUS

LABORATORY PARAMETERS OF CEREBROSPINAL FLUID IN INDIVIDUALS WITH ENTEROVIRUS MENINGITIS

Flavio Geraldês Alves^{1,2}, Rubens Wajnsztein^{1,2}, Camila Almeida Exposto Alves^{1,2}, Tassiane Cristina Moraes¹, Mahmi Fujimori¹, Fernando Adami¹, Cicero Macedo Cruz^{1,3}, Luiz Carlos de Abreu¹

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.103022>

Resumo

Introdução: A meningite é a principal síndrome infecciosa que afeta o sistema nervoso central, e grande parte dos casos são ocasionados por infecções virais, principalmente por Enterovirus. O diagnóstico clínico para a verificação da etiologia da meningite ainda apresenta grandes desafios. O teste de Reação em Cadeia da Polimerase, leucócitos, hemácias, glicose, proteína e lactato no líquido cefalorraquidiano fornecem os primeiros indícios para o diagnóstico. No entanto, os valores de referência de alguns parâmetros podem sofrer alterações. **Objetivo:** Verificar parâmetros laboratoriais do líquido cefalorraquidiano em indivíduos com meningite por Enterovirus e, posteriormente, analisar suas relações por faixa etária. **Método:** Foi realizado um estudo descritivo, com base nos dados do serviço de referência de coleta de líquido cefalorraquidiano, localizado em São Paulo, Brasil. Totalizou-se em 202 indivíduos que apresentaram meningite por Enterovirus. Os dados foram analisados pelo teste de Shapiro-Wilk e Kruskal-Wallis (IC = 95%, $p < 0,05$) e representados pela mediana e percentil 25 e 75. **Resultados:** Os parâmetros bioquímicos e citológicos do líquido cefalorraquidiano apresentaram concentrações medianas de proteínas de 33.0 mg/dL, de glicose de 57.0 mg/dL e lactato de 19.0 mg/dL e dos leucócitos de 119.0 células/mm³, com predominância de linfócitos (42%). Verificou-se que a idade pode levar as alterações nos parâmetros citológicos e bioquímicos do líquido cefalorraquidiano. As crianças menores que dois anos apresentaram intervalo de percentual de neutrófilos e monócitos diferentes das crianças com faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos e de ≥ 6 e < 10 anos. A faixa de concentração de proteína no líquido cefalorraquidiano, assim como a faixa da glicose também podem sofrer alterações segundo a idade. **Conclusão:** Os parâmetros bioquímicos e citológicos do líquido cefalorraquidiano em indivíduos com meningite por Enterovirus apresentaram concentrações medianas similares às encontradas na literatura. A idade pode levar a alterações nestes parâmetros, evidenciando diferentes padrões, principalmente nas concentrações de neutrófilos, monócitos, proteína e glicose nos grupos estudados.

Palavras-chave: enterovirus, líquido cefalorraquidiano, meningite viral.

INTRODUÇÃO

Meningite é o termo utilizado para designar as inflamações das meninges cerebrais, e é a principal síndrome infecciosa do sistema nervoso central. De acordo com suas etiologias, pode ser classificada em meningite bacteriana e meningite asséptica^{1,2}.

São denominadas meningites assépticas as inflamações das meninges que não apresentam como causa uma infecção bacteriana^{3,4}. A meningite asséptica pode ou não apresentar origem infecciosa, e as infecções virais a causa mais comum desta doença^{3,5,13}.

As meningites virais podem ocorrer em todas as idades, e são mais frequentes nas crianças^{5,6}. Trata-se de doença observada em todo o mundo, de forma esporádica ou epidêmica. Tem um

curso clínico frequentemente benigno, assim como a maioria das meningites virais causadas por Enterovirus. Estas podem apresentar elevada morbidade e baixas taxas de mortalidade. Raramente levam a complicações graves, observáveis principalmente em indivíduos imunocomprometidos^{1,3,7}.

Os Enterovirus são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de meningite asséptica. São vírus de RNA de cadeia simples, pertencentes à família *Picornaviridae*. Compreendem mais de 100 sorotipos, incluindo Poliovirus, Coxsackievirus A e B, e Echovirus^{3,5,8,9,10,11}.

As manifestações clínicas variam dependendo do sorotipo, porém, na maioria dos casos, os resultados clínicos não são suficientes para permitir um diagnóstico etiológico específico. As infecções podem ser assintomáticas, ou cursar com sintomas

1 Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica. Departamento de Ciências Básicas. Faculdade de Medicina do ABC.

2 Disciplina de Neurologia da Infância e da Adolescência. Faculdade de Medicina do ABC.

3 Docente do Departamento de pediatria da Universidade Federal do Cariri - UFCA. Barbalha, CE, Brasil.

Corresponding author: Flavio Geraldês Alves. E-mail: fg.flavio@gmail.com

Suggested citation: Alves FG, Wajnsztein R, Alves CAE, Moraes TC, Fujimori M, Adami F, et al. Laboratory parameters of cerebrospinal fluid in individuals with enterovirus meningitis: a descriptive study. *Journal of Human Growth and Development*. 25(2): 237-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.103022>

Manuscript submitted: jun 12 2015. Accepted for publication: aug 10 2015.

inespecíficos, como cefaleia, febre, mialgias, mal-estar, arrepios, dor de garganta, dor abdominal, náuseas, vômitos, fotofobia, rigidez de nuca e sonolência^{3,5}.

Vale ressaltar que as apresentações clínicas iniciais da meningite viral e da meningite bacteriana frequentemente são similares. Portanto, distinguir rapidamente as etiologias acarretaria em grandes benefícios² e evitaria o uso inapropriado de medicações^{2,20}.

O principal método utilizado para a diferenciação é baseado em achados clínicos, mas na suspeita clínica de meningite, a análise do líquido cefalorraquidiano é mandatória. Os resultados da análise do líquido cefalorraquidiano constituirão a base para o norteio da terapêutica e solicitação de outros exames necessários, de acordo com o diagnóstico e a identificação do agente etiológico^{1,12,13}.

Devido a considerável variabilidade genética dos Enterovirus, a detecção de ácido ribonucleico (RNA) dos vírus em amostras clínicas tem se demonstrado útil para potencializar o diagnóstico e melhorar a assistência aos indivíduos, especialmente para recém-nascidos⁹. O teste de coloração de Gram, os testes bioquímicos (tais como: proteína, glicose e lactato) e a contagem de diferencial de leucócitos realizados no líquido cefalorraquidiano são importantes para orientar a uma etiologia para a meningite^{7,14}.

Na análise do líquido cefalorraquidiano de infecções virais, geralmente observa-se um predomínio de linfócitos e ausência de agentes bacterianos¹. Nas meningites assépticas, há predomínio de células mononucleares, ao passo em que a meningite bacteriana é caracterizada por predomínio de células polimorfonucleares. Um dado importante a se considerar é que a população celular predominante na meningite asséptica pode modificar-se ao longo de seu curso – o que pode gerar incertezas ao diagnóstico e à instituição de tratamento¹³.

Por dúvidas acerca da etiologia da meningite, a conduta médica geralmente inclui observação hospitalar, acarretando aumento do número de internações². A detecção precoce do Enterovirus pode acarretar em benefícios ao sistema de saúde, pois além de reduzir a ocupação de leitos hospitalares, os riscos de contaminação por contato e o uso inadequado de antibióticos também podem ser evitados. Infelizmente, diferenciar os tipos de meningite somente com base nas características clínicas e nos parâmetros iniciais do líquido cefalorraquidiano ainda é um desafio considerável^{2,7,9,15}.

Estudos que abordem o tema são fundamentais para estabelecer os parâmetros de identificação etiológica, e assim contribuir para um diagnóstico preciso. A geração de um conjunto de valores de referência para os parâmetros do líquido cefalorraquidiano, principalmente em crianças, é uma importante área de discussão entre profissionais de saúde¹⁶.

O objetivo do presente estudo é analisar os parâmetros laboratoriais do líquido cefalorraquidiano em indivíduos com meningite por Enterovirus e compará-los de acordo a faixa etária.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, com base em dados de serviço de referência de coleta de líquido cefalorraquidiano, localizado na cidade de São Paulo, Brasil. Os dados foram coletados em agosto de 2014, em banco de dados digital, inseridos no período de primeiro de agosto de 2011 a 31 de julho de 2012, no sistema de gestão Tasy-Philips Healthcare®.

Foram incluídos neste estudo os dados de exames de líquido cefalorraquidiano de indivíduos submetidos à punção lombar, que apresentaram o diagnóstico de meningite por Enterovirus confirmado através da positividade no teste de Reação em Cadeia de Polimerase – Painel para Enterovirus, e de resultados negativos nos exames de bacterioscopia e cultura, totalizando 202 indivíduos.

As variáveis analisadas foram: idade; bacterioscopia, cultura, teste de Reação em Cadeia de Polimerase - Painel para Enterovirus, citologia global e diferencial, proteína, glicose e lactato. A bacterioscopia utiliza o método de coloração de Gram; a cultura é realizada por identificação através de técnicas manuais em condições específicas; o painel para Enterovirus é analisado através de teste de Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real; a citologia global é realizada através de contagem em Câmara de Fuchs-Rosenthal; a citologia diferencial utiliza método de microscopia com coloração de Leischmann; proteína, glicose e lactato são analisados por método enzimático.

Realizou-se teste de Shapiro-Wilk, ($p < 0,05$) e optou-se por apresentar os dados com base em valores de mediana, percentil 25 e 75. As variáveis bioquímicas e citológicas foram comparadas segundo idade em anos (< 2 anos; ≥ 2 e < 6 anos; ≥ 6 e < 10 anos; ≥ 10 e < 20 anos; ≥ 20 anos), utilizando o teste de Kruskal-Wallis e análise por intervalo de confiança (IC = 95%). O software estatístico utilizado foi o Stata® versão 11.0.

RESULTADOS

A média de idade dos indivíduos foi de 7.7 anos, sendo a mediana da idade 5 anos; a menor idade verificada, 10 meses; e a maior idade, 42 anos. Entre os pesquisados, 10.4% ($n = 21$) eram indivíduos na faixa etária < 2 anos, 40.1% ($n = 81$) estavam na faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos, 26.7% ($n = 54$) possuíam idade ≥ 6 e < 10 anos, 15.4% ($n = 31$) apresentavam faixa categorizada como ≥ 10 e < 20 anos e 7.4% ($n = 15$) possuíam idade maior ou igual a 20 anos.

Os parâmetros laboratoriais do líquido cefalorraquidiano dos indivíduos com meningite por Enterovirus estão descritos na Tabela 1, apresentados com base em valores de mediana e percentil 25 e 75. Observaram-se os seguintes valores medianos: proteínas 33.0 mg/dL; glicose de 57.0 mg/dL; lactato de 19.0 mg/dL; e leucócitos de 119.0 células/mm³ – entre estes, os linfócitos foram predominantes (42%), seguidos pelos neutrófilos (36,5%). Os eosinófilos, os plasmócitos e os

macrófagos obtiveram valores medianos de zero. Houve ausência de hemácias.

Os parâmetros citológicos segundo a faixa etária são descritos na Tabela 2. Foi verificada diferença estatisticamente significativa na contagem de neutrófilos na faixa etária < 2 anos em relação às faixas etárias de ≥ 2 e < 6 anos ($p < 0,05$) e a de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$).

Os valores dos monócitos também apresentaram variações na sua concentração segundo a faixa etária. Tal parâmetro apresenta diferença entre faixa etária < 2 anos e as seguintes faixas

etárias: ≥ 2 e < 6 anos ($p < 0,05$), de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$) e ≥ 10 e < 20 anos ($p < 0,05$).

Houve também diferença significativa na análise dos intervalos de confiança em relação ao percentual de plasmócitos, entre a faixa etária de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$) e as faixas etárias < 2 anos e ≥ 10 e < 20 anos ($p < 0,05$). Este resultado, no entanto, talvez não possa ser utilizado como parâmetro, dado que os percentuais dos dados gerais de plasmócitos nos indivíduos pesquisados é aproximadamente 0%.

Tabela 1: Descrição dos parâmetros laboratoriais do líquido cefalorraquidiano dos indivíduos com meningite por Enterovirus. Brasil, 2011-2012

Variáveis	Mediana*
Leucócitos (por mm ³)	119.0 (55.0-320.0)
Hemácias (por mm ³)	0.0 (0.0-0.0)
Neutrófilos (%)	36.5 (12.0-63.0)
Eosinófilos (%)	0.0 (0.0-0.0)
Linfócitos (%)	42.0 (25.0-74.0)
Monócitos (%)	10.0 (6.0-18.0)
Plasmócitos (%)	0.0 (0.0-1.0)
Macrófagos (%)	0.0 (0.0-0.0)
Proteínas (mg/dL)	33.0 (26.0-46.0)
Glicose (mg/dL)	57.0 (53.0-64.0)
Lactato (mg/dL)	19.0 (15.8-21.9)

* Mediana e Percentis 25 e 75: (P25 e P75).

Tabela 2: Descrição dos parâmetros citológicos do líquido cefalorraquidiano dos indivíduos com meningite por Enterovirus, por idade. Brasil, 2011-2012

Características	Faixa etária (em anos)					p
	<2	≥ 2 e < 6	≥ 6 e < 10	≥ 10 e < 20	≥ 20	
Leucócitos (por mm³)	256.0 (35.0 - 500.0)	110.0 (50.0 - 315.0)	124.0 (64.0 - 230.0)	122.0 (50.0 - 230.0)	126.0 (37.0 - 346.0)	>0.05
IC	182.3 - 490.8	156.4 - 273.5	136.6 - 245.1	121.2 - 305.1	84.1 - 393.4	
Hemácias (por mm³)	0.0 (0.0-5)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	>0.05
IC	8.6 - 37.9	0.035 - 3.5	(-)6.7 - 24.1	(-)0.73 - 21.3	(-)0.3 - 0.8	
Neutrófilos (%)	18.0 (2.0 - 40.0)	40.0 (16.0 - 63.0)*	47.0 (20.0 - 68.0) †	28.0 (8.0-55.0)	35.0 (3.0 - 70.0)	0.004
IC	11.1 - 31.2	35.3 - 46.8	36.4 - 51.2	21.8 - 40.6	21.2 - 56.8	
Eosinófilos (%)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	>0.05
IC	0.1 - 0.6	0.001 - 0.1	0.01 - 0.2	(-)0.005 - 0.3	(-)0.06 - 0.3	
Linfócitos (%)	59.0 (28.0 - 75.0)	36.0 (23.0 - 68.0)	42.0 (22.0 - 70.0)	62.0 (32.0 - 76.0)	49.0 (21.0 - 75.0)	>0.05
IC	36.3 - 62.4	38.7 - 49.9	37.5 - 52.5	45.5 - 64.2	31.8 - 63.1	
Monócitos (%)	20.0 (14.0 - 41.0)	10.0 (6.0 - 21.0) *	9.0 (6.0 - 15.0) †	10.0 (6.0 - 16.0) †	10.0 (4.0 - 21.0)	0.001
IC	18.1 - 38.1	11.4 - 16.2	8.8 - 13.1	8.7 - 14.0	7.4 - 18.3	
Plasmócitos (%)	0.0 (0.0 - 2.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	0.031
IC	0.4 - 1.6	0.3 - 0.7	0.02 - 0.2	0.2 - 0.8	0.1 - 0.8	
Macrófagos (%)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	>0.05
IC	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	

Características expressas em Mediana e Percentis 25 e 75: (P25 e P75) $p < 0.05$ - Teste de Kruskal-Wallis - IC = 95%

* indica diferença estatística entre a faixa etária < 2 anos e a de ≥ 2 e < 6 anos ($p < 0,05$).

† indica diferença estatística entre a faixa etária < 2 anos e a de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$).

‡ indica diferença estatística entre a faixa etária < 2 anos e a de ≥ 10 e < 20 ($p < 0,05$).

As concentrações dos parâmetros bioquímicos também apresentaram variações estatisticamente

significantes segundo a faixa etária, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Descrição dos parâmetros bioquímicos do líquido cefalorraquidiano dos indivíduos com meningite por Enterovirus, segundo idade. Brasil, 2011-2012

Características	Faixa etária (em anos)					p
	< 2	≥ 2 e < 6	≥ 6 e < 10	≥ 10 e < 20	≥ 20	
Proteínas(mg/dL)	56.0 (32.0 - 79.0)	27.0 (22.0 - 35.0) *	32.3 (27.0 - 41.0) #	43.0 (31.0 - 52.0) +	47.0 (42.0 - 58.0) ‡	0.0001
IC	45.1 - 74.5	28.2 - 33.9	32.3 - 39.7	37.3 - 47.6	41.3 - 55.1	
Glicose(mg/dL)	47.0 (41.0 - 54.0)	57.0 (53.0 - 63.0) *	57.0 (53.0 - 64.0) #	60.0 (55.0-66.0) †	59.0 (56.0 - 65.0)‡	0.0004
IC	42.4 - 52.9	56.6 - 60.4	54.5 - 61.1	58.1 - 64.3	54.8 - 65.6	
Lactato (mg/dL)	14.8 (12.6 - 18.3)	19.3 (16.1 - 21.8)	19.0 (16.6 - 22.6)	19.8 (16.3 - 22.2)	18.4 (16.4 - 22.7)	0,019
IC	13.7 - 18.7	18.1 - 19.8	18.3 - 20.7	18.1 - 20.6	16.1 - 21.5	

Características expressas em Mediana e Percentis 25 e 75: (P25 e P75) p < 0,05 - Teste de Kruskal-Wallis- IC = 95%

- * indica diferença estatística entre a faixa etária < 2 anos e a de ≥ 2 e < 6 anos (p < 0,05).
- # indica diferença estatística entre a faixa etária < 2anos e a de ≥ 6 e < 10 anos (p < 0,05).
- † indica diferença estatística entre a faixa etária < 2 anos e a de ≥ 10 e < 20 (p < 0,05).
- ‡ indica diferença estatística entre a faixa etária < 2 anos e a de ≥ 20 anos (p < 0,05).
- + indica diferença estatística entre a faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos ≥ 10 e < 20 (p < 0,05).
- ‡ indica diferença estatística entre a faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos ≥ 20 (p < 0,05).

As concentrações de proteínas sofreram flutuações na faixa etária < 2 anos, quando comparados às faixas etárias de ≥ 2 e < 6 anos (p < 0,05) e de ≥ 6 e < 10 anos (p < 0,05). A faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos também apresentou diferenças significativas quando comparada com os indivíduos do grupo ≥ 10 e < 20 anos (p < 0,05) e com os ≥ 20 anos (p < 0,05).

As concentrações de glicose no líquido cefalorraquidiano também variaram segundo a idade, de forma significativa na faixa etária < 2 anos, em relação a todas as outras faixas etárias categorizadas (p < 0,05).

Na análise do lactato, observa-se significância estatística (p = 0.019), porém os intervalos de confiança entre grupos etários são bem homogêneos.

DISCUSSÃO

As doenças virais que afetam o sistema nervoso central representam um fardo significativo para a saúde humana em todo o mundo. A complexidade destas doenças é influenciada pela grande variedade existente de vírus e seus variáveis meios de infecção que atingem o sistema nervoso central⁴. Por isso, é tão importante ter precisão no diagnóstico etiológico, principalmente quando se trata de indivíduos de faixas etárias especiais. Nestes casos, em especial nos recém-nascidos, as meningites virais podem ser de alto risco, tanto como as meningites bacterianas¹⁶.

Distinguir clinicamente as infecções bacterianas graves das infecções virais graves ou de curso benigno é um desafio, principalmente em crianças¹⁷. A análise de alguns dos parâmetros laboratoriais no líquido cefalorraquidiano (teste de Reação em Cadeia de Polimerase, leucócitos, hemácias, glicose e proteínas) são muitas vezes os primeiros indícios para o diagnóstico^{16,18}.

O número de leucócitos no líquido cefalorraquidiano pode variar com o agente infeccioso. Em indivíduos saudáveis, o líquido cefalorraquidiano pode apresentar até 4 leucócitos/mm³, no curso de infecções virais este número pode chegar até 1000

leucócitos/ mm³ e pode apresentar-se ainda maior em infecções bacterianas¹.

Neste estudo foi verificada uma concentração mediana de 119.0 leucócitos/mm³, com predominância de linfócitos (42%), seguido pelos neutrófilos (36,5%). Um estudo sobre meningite por Enterovirus⁶ verificou uma concentração média de 149 leucócitos/mm³ - tal diferença deve-se, presumivelmente, ao tratar-se de grupo limitado a crianças. Valor aproximado também foi encontrado em estudo sobre meningite asséptica em indivíduos positivos para Enterovirus: uma concentração de 159 leucócitos/mm³ e 40% de neutrófilos⁸. A população leucocitária predominante é importante para orientar o diagnóstico. Em meningites bacterianas há um domínio de neutrófilos; enquanto nas meningites virais, geralmente, os linfócitos são predominantes^{1,13}.

Neste estudo não foram observadas hemácias no líquido cefalorraquidiano. Em estudo realizado com indivíduos com meningite asséptica foi verificada uma concentração de 15 hemácias/mm³, e neste íterim as infecções bacterianas apresentaram concentração ainda maior (53 hemácias/mm³)¹³.

Os valores dos parâmetros bioquímicos no líquido cefalorraquidiano também são fundamentais. Destacam-se, principalmente, a proteína, a glicose e o lactato: neste estudo, verificou-se uma concentração mediana de 33.0 mg/dL para a dosagem de proteína, 57.0 mg/dL para glicose e de 19.0 mg/dL para o lactato.

Em estudo sobre a detecção de Enterovirus em crianças com meningite asséptica, verificou uma concentração de proteína de 56.9 mg/dL e glicose de 64.5 mg/dL[6]. Em estudo sobre meningite viral na Coreia, foi verificado que os indivíduos com infecções por Enterovirus apresentaram concentração de proteína com valor mediano de 39 mg/dL e glicose de 59 mg/dL¹⁹, o que se assemelha aos valores deste estudo.

As concentrações de glicose e proteína também servem como parâmetro ao diferencial de etiologias: em estudo sobre o líquido cefalorraquidiano em meningites assépticas e bacterianas,

verificou-se que as concentrações de glicose são mais baixas e a concentração de proteínas se eleva nas meningites bacterianas¹³.

Adosagem de lactato no líquido cefalorraquidiano é um dos testes de maior utilidade para diferenciar a meningite bacteriana da viral¹. Foi verificada neste estudo uma concentração de lactato de 19.0 mg/dL. O aumento do lactato do líquido cefalorraquidiano é um marcador potencial para a meningite bacteriana que pode fornecer informações de diagnóstico precoce. Ele é produzido pelo metabolismo anaeróbico bacteriano e não é influenciado pela concentração de lactato sanguíneo. Está elevado em casos de meningite bacteriana, e a concentração de 35 mg / dL pode ser uma sugestão de valor de corte para distinguir a meningite bacteriana da asséptica¹⁴.

Verificamos que a idade é um fator que pode levar a alterações nas concentrações de alguns parâmetros do líquido cefalorraquidiano, tanto para as concentrações de leucócitos, quanto para glicose e proteína.

Para os diferenciais de leucócitos, verificou-se que a faixa etária < 2 anos apresentou um intervalo de menores contagens de neutrófilos (IC = 11.1 – 31.2) quando comparado à faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos ($p < 0,05$) e a de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$). Os monócitos também sofreram flutuações em sua concentração de acordo com a idade, contagens maiores foram observadas na faixa etária < 2 anos (IC = 18.1 – 38.1) quando comparados às faixas etárias de ≥ 2 e < 6 anos ($p < 0,05$), de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$) e ≥ 10 e < 20 anos.

A concentração da proteína no líquido cefalorraquidiano foi menor nos indivíduos da faixa etária < 2 anos quando comparados aos da faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos ($p < 0,05$) e de ≥ 6 e < 10 anos ($p < 0,05$). A faixa etária com idade ≥ 2 e < 6 anos teve faixa de concentração menor do que os indivíduos das idades ≥ 10 e < 20 anos ($p < 0,05$) e com os ≥ 20 anos ($p < 0,05$).

Para a glicose, observou-se diferença na faixa etária < 2 anos em relação às outras faixas etárias. Sua concentração foi menor neste grupo etário ($p < 0,05$).

Nas crianças, a geração de valores de referência nos exames laboratoriais tem sido um campo de discussão entre os profissionais de saúde. Sabe-se que os valores observados em menores de 60 dias de idade para número de células, glicose e proteínas no líquido cefalorraquidiano tendem a ser diferentes daqueles observados em crianças maiores e adultos¹⁶.

Em estudos realizados com crianças com meningite asséptica, o grupo positivo para Enterovirus apresentou um aumento na concentração de leucócitos segundo a idade. As crianças menores de dois anos de idade apresentavam valores de 38 leucócitos/mm³; e crianças entre 6 a 10 anos de idade, 156,6 leucócitos/mm³. Nestes estudos não foram descritos os percentuais do diferencial dos leucócitos. Verificou-se também relação inversa entre a concentração da proteína e a idade⁶.

Em estudo sobre a análise do líquido cefalorraquidiano em crianças febris em departamento de emergência, observou-se que as contagens das células sanguíneas e a concentração de proteínas do líquido cefalorraquidiano diminuem com o aumento da idade, exceto a glicorraquia, para a qual não foi verificada nenhuma relação¹⁶.

É importante ressaltar, nestes estudos, que as alterações mais significativas prevaleceram no grupo de crianças menores de seis anos^{6,16}, o que pode aumentar a dificuldade no diagnóstico nesta faixa etária. O estabelecimento de um diagnóstico etiológico rápido, principalmente nos lactentes, é essencial para o direcionamento de intervenções capazes de salvar vidas^{17,20}. Por isso, estudos que buscam o esclarecimento de mostrar as alterações nos parâmetros do líquido cefalorraquidiano segundo o tipo de infecção e idade são os passos fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de saúde, especialmente pediátricas.

Este estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo local, referente à cidade de São Paulo. Seu desenho retrospectivo nos permite apenas a análise dos exames de líquido cefalorraquidiano em indivíduos com teste de Reação em Cadeia de Polimerase positivo para Enterovirus. Não há também o relato da sintomatologia do paciente e da data do início de seus sintomas, apenas dos dados do exame de líquido cefalorraquidiano realizado durante seu período de observação hospitalar. Apesar destas, acreditamos que os resultados obtidos sejam relevantes e clinicamente importantes, principalmente em sua amostra, frente aos estudos já publicados na literatura.

A atenção básica em saúde deve ser sempre considerada tanto no diagnóstico no tratamento das doenças. Cuidados básicos e medidas de saúde pública, como o aleitamento materno, a higienização de mãos e a atualização vacinal podem prevenir o aparecimento de doenças como a meningite, diminuindo a morbidade e a mortalidade destas patologias²¹.

CONCLUSÃO

Os parâmetros bioquímico-citológicos do líquido cefalorraquidiano em indivíduos com meningite por Enterovirus apresentaram concentrações medianas similares às encontradas na literatura.

A idade pode levar a alterações nos parâmetros citológicos e bioquímicos do líquido cefalorraquidiano. A faixa etária < 2 anos apresenta intervalo de percentual de neutrófilos e monócitos diferentes das crianças com faixa etária de ≥ 2 e < 6 anos e de ≥ 6 e < 10 anos. A concentração de proteína no líquido cefalorraquidiano, assim como a concentração da glicose, também sofreram alterações segundo a idade. Estes dados evidenciam a importância de estudos que possam esclarecer as alterações ocorridas segundo a idade nos parâmetros laboratoriais do líquido cefalorraquidiano, e sua utilidade no embasamento da criação de valores de referência para meningites por Enterovirus.

REFERÊNCIAS

1. Almeida SM, Nogueira MB, Raboni SM, Vidal LR. Laboratorial diagnosis of lymphocytic meningitis. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(5):489-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000500010>
2. Mohseni MM, Wilde JA. Viral meningitis: Which patients can be discharged from the emergency department? *J Emerg Med.* 2012; 43(6): 1181-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.03.021>
3. Kumar R. Aseptic Meningitis: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2005;72(1):57-63.
4. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015; 11: 44-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.009>
5. Rice P. Viral meningitis and encephalitis. *Medicine.* 2013; 41(12): 678-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.09.005>
6. Shaker OG, Abdelhamid N. Detection of enteroviruses in pediatric patients with aseptic meningitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015; 129: 67-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.12.004>
7. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull.* 2006;75-76:1-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldh057>
8. Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, Hugli O, Pinget C, Wasserfallen J-B, et al. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. *J Clin Virol.* 2015;62:58-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.11.001>
9. Hong J, Kim A, Hwang S, Cheon DS, Kim JH, Lee JW, et al. Comparison of the genexpert enterovirus assay (GXEA) with real-time one step RT-PCR for the detection of enteroviral RNA in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Virol J.* 2015;12:27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-015-0258-8>
10. Kumar A, Shukla D, Kumar R, Idris MZ, Misra UK, Dhole TN. Molecular epidemiological study of enteroviruses associated with encephalitis in children from India. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(11):3509-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01483-12>
11. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect Genet Evol.* 2013; 14:282-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
12. Bremell D, Mattsson N, Wallin F, Henriksson J, Wall M, Blennow K, et al. Automated cerebrospinal fluid cell count-new reference ranges and evaluation of its clinical use in central nervous system infections. *Clin Biochem.* 2014;47(1-2):25-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.11.010>
13. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2000;105(2):316-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.2.316>
14. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect.* 2011;62(2):255-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.010>
15. Chadwick DR, Lever AM. The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital. *QJM.* 2002; 95(1):663-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/95.10.663>
16. Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM. Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(4):e63-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31820ad2ba>
17. Messacar K, Breazeale G, Wei Q, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical characteristics of infants with Human Parechovirus or Human Herpes Virus-6 detected in cerebrospinal fluid tested for Enterovirus or Herpes Simplex Virus. *J Med Virol.* 2015; 87(5): 829-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24119>
18. White K, Ostrowski K, Maloney S, Norton R. The utility of cerebrospinal fluid parameters in the early microbiological assessment of meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(1):27-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.010>
19. Seo J, Yeom JS, Youn H, Han T, Chung J. Prevalence of human parechovirus and enterovirus in cerebrospinal fluid samples in children in Jinju, Korea. *Korean J Pediatr.* 2015; 58(3):102-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2015.58.3.102>
20. Zeleke A, Chanie T, Woldie M. Medication prescribing errors and associated factors at the pediatric wards of Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *Inter Arc Med.* 2014;7:18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-7-18>
21. Atrash H, Carpentier R. The evolving role of public health in the delivery of health care. *J Hum Growth Dev.* 2012; 22(3): 396-399.

Abstract:

Introduction: Meningitis is the leading infectious syndrome that affects the central nervous system, and most cases are caused by viral infections, mainly enterovirus. The clinical diagnosis for meningitis etiology still presents major challenges. The analysis of polymerase chain reaction (PCR), white blood cells, red blood cells, glucose, protein, and lactate in the cerebrospinal fluid (CSF) provides the first clues to the diagnosis. However, the reference values of some parameters can suffer changes. **Objective:** Analyze the laboratory parameters of CSF in patients with enterovirus meningitis, and then, their relationship by age group. **Methods:** A descriptive study was conducted based on data from a CSF reference service, located in São Paulo, Brazil, on 202 individuals who had enterovirus meningitis. Data was analysed by the Shapiro–Wilk and Kruskal–Wallis tests (CI = 95%, $p < 0.05$) and represented by the median and percentile 25 and 75, respectively. **Results:** The cytological and biochemical parameters of the CSF shows us that proteins had median concentrations of 33.0mg/dL, glucose of 57.0mg/dl, lactate of 19.0mg/dL and the leukocyte of 119.0 cells/mm³, with a predominance of lymphocytes (42%). It was found that age can cause cytological and biochemical changes in the parameters of CSF. Children younger than 2 years had a range percentage of neutrophils and monocytes different then children aged ≤ 2 and < 6 years, and aged ≤ 6 and < 10 years. The protein concentration range in CSF as well as glucose track can also change according to age. **Conclusion:** The parameters of the CSF in patients with enteroviral meningitis showed similar median concentrations to those found in the literature. Age may lead to changes in cytological and biochemical parameters of CSF. CSF protein and glucose concentrations also change according to age.

Key words: enterovirus, cerebrospinal fluid, viral meningitis.