

REAÇÕES INFLAMATÓRIAS LEPTOMENÍNGEAS EM NEUROCIRURGIA

A. GAMA DA ROCHA *
E. FARIAS LINS **

D. GUENNI-BEJAR **
R. A. TENUTO ***

A. SPINA-FRANÇA ***

Apesar dos progressos da antibioticoterapia, as infecções no pós-operatório constituem ainda grande problema em neurocirurgia, pois contribuem para o aumento da mortalidade e morbidade operatórias, aumentam o período de permanência hospitalar e determinam ou agravam as sequelas⁴. As reações inflamatórias leptomeníngicas agudas (RIL) representam, nesse particular, problema de grande interesse em neurocirurgia, considerando a frequência em que são observadas no pós-operatório.

A contaminação leptomeníngica por micro-organismos patogênicos é reconhecida como a principal e a mais séria das causas da ocorrência de RIL. Ela pode resultar de focos sépticos já existentes no pré-operatório, de fatores que atuam durante o ato cirúrgico e de causas que surgem no pós-operatório.

A existência de focos infecciosos próximos ao local da operação ou que a motivaram, são causas habituais de RIL, servindo de exemplo os abscessos cerebrais e os empiemas subdurais². Menos freqüentemente a RIL pode resultar de exacerbação de processos inflamatórios pré-existentes, fato ocasionalmente observado após intervenções que visam a contornar problemas de bloqueio inflamatório da drenagem do líquido cefalorraqueano (LCR) ou a remoção da causa que o determinava. Assim, a remoção de cisticercos, especialmente quando há rotura de vesículas durante a intervenção, pode determinar RIL no pós-operatório.

Durante o ato operatório as leptomeninges podem ser contaminadas a partir do meio ambiente^{4, 6, 8, 9}. Alinham-se entre os fatores que predispõem a tais contaminações a longa duração das intervenções neurocirúrgicas, a existência de grande número de pessoas na sala de operação e o uso de material cirúrgico que por não suportar esterilização em autoclave é esterilizado mediante métodos nem sempre satisfatórios.

No pós-operatório, o desenvolvimento de focos sépticos nos tecidos agredidos durante a intervenção pode propiciar a disseminação de micro-organismos para as leptomeninges, desencadeando a RIL. Também fístulas líquó-

Trabalho da Unidade de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. H. M. Canelas): * Médico-assistente; ** Médico estagiário; *** Docente livre.

ricas e deiscências da ferida operatória, podem propiciar fácil porta de entrada para o agente patogênico. As traqueostomias, as drenagens vesicais, as escaras, o cateterismo venoso prolongado multiplicam os riscos da infecção leptomenígea através da via hematogênica.

Ao lado das RIL sépticas, geralmente bacterianas, podem ocorrer aquelas de natureza asséptica. Entre elas merecem destaque as que resultam da presença, no espaço sub-aracnóideo, de hemácias oriundas de sangramentos por lesões vasculares durante a intervenção cirúrgica ou que resultem desta, embora ocorram no pós-operatório. As hemácias, seus detritos e pigmentos liberados na sua caterese podem determinar RIL semelhantes às observadas na vigência de hemorragias sub-aracnóideas provocadas por outros fatores¹⁰. Igualmente, produtos oriundos da eletrocagulação, de tecidos necrosados e de líquidos contidos nas cavidades residuais — resultantes da exereze de tumores e muitas vezes ricos em proteínas — podem determinar reações do mesmo tipo⁷. Da mesma natureza costumam ser as RIL desencadeadas pela disseminação sub-aracnóidea de células tumorais ou de produtos contidos no tumor, especialmente quando este é de natureza cística^{11, 12}. Em tôdas essas situações a RIL costuma ser asséptica, embora às vezes intensa.

As modificações biológicas que acompanham essas formas assépticas de RIL podem propiciar condições para a invasão e disseminação de micro-organismos patogênicos, passando então a RIL a ser de tipo séptico. Portas-de-entrada diversas, algumas das quais já referidas, podem facilitar a invasão leptomenígea por bactérias nessas condições, embora seja preponderante o papel da via hematogênica.

Ao lado dêsses, outros fatores podem concorrer para o desencadeamento da RIL no pós-operatório, não sendo incomum assistir-se à ação simultânea de vários dêes. Serve de exemplo o que se passa nos craniofaringeomas. Este tumor, pela sua situação, oferece fácil porta-de-entrada para as leptomeninges aos germes da nasofaringe, o que ocorre com mais freqüência após a exereze do tumor. Componentes do líquido cístico, como o colesterol podem desencadear RIL, quando no ato operatório difunde-se êsse líquido ao sistema continente do LCR^{9, 10}.

Até o presente não foi feito levantamento da incidência e dos tipos de RIL observados no pós-operatório de intervenções neurocirúrgicas em nosso meio. É propósito desta investigação, proceder à avaliação do problema.

MATERIAL E MÉTODOS

De 840 pacientes submetidos a intervenções neurocirúrgicas num período de 5 anos (1962-1967), 106 desenvolveram RIL no pós-operatório. A comprovação da ocorrência de RIL foi baseada no exame necroscópico em um caso e no exame do LCR em 105. A RIL parecia: decorrer da agudização de processo inflamatório do SNC e/ou leptomeninges, já existente por ocasião do ato cirúrgico, em 10 casos; ser

secundária a focos para-meningeos de infecção em 11 casos; resultar de infecção leptomeníngea através de fistulas líquóricas em 9 casos. Nos 76 casos restantes não foi possível relacionar a RIL a qualquer desses fatores (Quadro 1).

O estudo abrange os 105 casos em que o diagnóstico foi baseado nas alterações do LCR e compreende a análise de tais alterações e de aspectos do quadro clínico, do diagnóstico, da evolução e do tratamento.

No exame do LCR foram estudados a citologia, as concentrações de proteínas, cloretos e glicose, bem como o exame bacteriológico (direto e cultura).

Na caracterização da pleocitose do LCR, quando encontradas hemácias, só foram considerados os casos nos quais a proporção leucócitos/hemácias era superior a 1/700. Quanto à intensidade, a pleocitose foi considerada ligeira, discreta, moderada ou nítida, conforme o número de células/mm³ variasse respectivamente entre 4 e 10, 11 e 50, 51 e 200, 201 e 1000; acima de 1000 células/mm³, a pleocitose foi classificada como intensa. Quanto ao tipo, a pleocitose foi considerada linfocítica (L), quando foram encontrados apenas linfomonucleares; predominantemente linfocítica (LN), quando os linfomonucleares estavam presentes em porcentagem maior que os neutrófilos; predominantemente neutrófila (NL), quando ocorria o inverso; neutrófila (N), quando só foram encontrados polinucleares neutrófilos.

A hiperproteinorraquia foi dividida em discreta, moderada e nítida, conforme as taxas encontradas variassem de 31 a 50 mg/100 ml, de 51 a 200 ou estivessem acima de 200, respectivamente. Considerou-se haver hipocloretorraquia, quando a concentração de cloretos era inferior a 670 mg/100 ml e, hipoglicorraquia, quando a concentração de glicose era inferior a 40 mg/100 ml.

Do quadro clínico foram analisados o aparecimento no pós-operatório de alterações da consciência, cefaléia, hipertermia (temperatura acima de 37°C), sinais de irritação meníngea (meningismo) e fistulas líquóricas.

O tempo — em dias — decorrido entre o ato cirúrgico e a colheita da amostra de LCR que permitiu o diagnóstico foi utilizado para representar o período de instalação da RIL, porque, na maioria dos casos, coincidia com o aparecimento da sintomatologia clínica.

RESULTADOS

Conforme a intensidade da pleocitose do LCR, são apresentadas no quadro 2 a frequência em que ocorreram os sintomas e sinais clínicos estudados, bem como o tempo médio decorrido entre o ato cirúrgico e o exame do LCR. Segundo o mesmo critério, encontram-se no quadro 3 os dados sobre a incidência das demais alterações do LCR.

Em relação ao conjunto das alterações do LCR, os casos foram distribuídos em três grupos: RIL provavelmente asséptica, RIL provavelmente séptica e RIL séptica. O primeiro grupo compreende 72 casos com pleocitose não acompanhada de hipocloreto e/ou hipoglicorraquia, nos quais o exame bacteriológico foi negativo; o segundo, compreende 26 casos com pleocitose associada a hipocloreto e/ou hipoglicorraquia nos quais o exame bacteriológico resultou negativo; o terceiro, 7 casos nos quais a bactéria responsável pela RIL foi isolada (*Micrococcus*, 1 caso, *Klebsiella*, 1 caso e enterobactérias *Escherichia coli*, *Escherichia intermedia*, *Alcaligenes faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Paracolobactrum intermedium*, em 5 casos). Cada um dos três grupos foi analisado conforme — associadamente à RIL — tivesse ocorrido, ou não, hemorragia subaracnóidea, demonstrada pela presença de hemácias no LCR (Quadro 4) e em relação à intensidade da pleocitose (Quadro 5), à incidência de óbitos (Quadro 6), e ao emprego de antibióticos, sulfamidas e corticosteróides (Quadro 7).

			Total
RIL	Relacionável a processos inflamatórios crônicos do SNC e/ou envoltórios, pré-existentis:		
	Cisticercose	6	
	Outros	4	10
RIL	Relacionável a focos infecciosos para-meningeos:		
	Coleção subdural infectada	1	
	Osteomielite craniana	1	
	Abscesso epidural	1	
	Abscesso cerebral	8	11
RIL	Relacionável a infecção resultante de fistulas liquóricas:		
	Antecedentes ao ato cirúrgico	4	
	Surgidas no pós-operatório	5	9
RIL	Não relacionável a qualquer dos fatores anteriores		76

Quadro 1 — Relacionamento entre a RIL ocorrida no pós-operatório e processos inflamatórios do SNC e/ou leptomeninges pré-existentis, focos infecciosos para-meningeos e fistulas liquóricas.

Pleocitose no LCR	N.º de casos	Sintomatologia					Tempo (em dias) Cirurgia/ /LCR (média)
		Alterações da consciência	Cefaléia	Febre	Menin-gismo	Fistulas	
Ligeira	10	1	3	7	2	1	12,9
Discreta	32	8	12	25	5	0	10,0
Moderada	23	5	11	19	5	1	7,7
Nítida	27	5	9	27	11	1	10,5
Intensa	13	3	9	11	6	2	10,8
Total	105	22	44	89	29	5	
		21,9%	42%	85%	28%	5%	

Quadro 2 — Sintomatologia e tempo decorrido entre o ato cirúrgico e o diagnóstico liquórico, para a distribuição dos casos de RIL segundo a intensidade da pleocitose do LCR.

Intensidade	Pleocitose				Presença de hemácias	Hiperproteíno- raquia	Hipoclororraquia	Hipoglicorraquia	Exame Bacteriológico	
	Tipo								Direto	Cultura
	L	LN	NL	N						
Ligeira (10 casos)	6	0	1	0	1	4	0	1	0	0
						7	6	3	3	2
Discreta (32 casos)	8	21	2	0	18	18	2	2	0	1
						31	29	31	21	21
Moderada (23 casos)	5	11	7	0	15	21	4	8	0	1
						23	23	23	17	17
Nítida (27 casos)	1	12	12	1	19	13	3	11	0	2
						27	22	24	23	23
Intensa (13 casos)	0	0	11	2	6	12	5	5	0	3
						12	11	12	10	10
Total	20	44	33	3	59	68	14	27	0	7
						100	91	93	74	73
					56%	68%	15%	29%	—	9,6%

Quadro 3 — Distribuição dos casos de RIL segundo as alterações do LCR, tomando como dado básico a intensidade da pleocitose. Legenda para o tipo de pleocitose: L = linfocítica; LN = predominantemente linfocítica; NL = predominantemente neutrofílica; N = neutrofílica. Para as hemácias é acusada a ocorrência ou não; para os demais exames, o denominador indica o número de casos em que o exame foi feito no grupo e, o numerador, a incidência da alteração em estudo ou, no caso do exame bacteriológico, o achado de bactérias patogênicas.

RIL	Hemorragia subaracnóideia		
	Não	Sim	Total
Provavelmente assépticas	31	41	72
Provavelmente sépticas	12	14	26
Sépticas	3	4	7
Total	46	59	105

Quadro 4 — Distribuição dos casos segundo a natureza da RIL e a ocorrência de hemorragia subaracnóideia associada.

RIL	Pleocitose					Total
	Ligeira	Discreta	Moderada	Nítida	Intensa	
Provavelmente assépticas	9	31	14	15	3	72
Provavelmente sépticas	1	0	8	10	7	26
Sépticas	0	1	1	2	3	7

Quadro 5 — Distribuição dos casos segundo a natureza provável da RIL e a intensidade da pleocitose.

RIL	Hemorragia subaracnóidea		
	Sim	Não	Total
Provavelmente assépticas	14	1	15
Provavelmente sépticas	4	2	6
Sépticas	2	1	3
Total	20	4	24

Quadro 6 — Ocorrência de óbitos nos grupos de pacientes com RIL.

Terapêutica	Antibióticos	Sulfamídicos	Corticosteróides
Antes do diagnóstico liquórico	97	9	33
Após o diagnóstico liquórico	98	59	35

Quadro 7 — Distribuição do número de pacientes segundo o tratamento por antibióticos, sulfamídicos e corticosteróides.

C O M E N T Á R I O S

Caracterização e incidência da RIL — Na conceituação da ocorrência de RIL no pós-operatório, o quadro liquórico constituiu o elemento básico. Obedecendo a êsse critério compreende-se porque, no material estudado, o diagnóstico de RIL só foi aceito quando devidamente comprovado pelo quadro liquórico. A inclusão do caso em que o diagnóstico só foi feito na necropsia tem significado estatístico apenas. O quadro constituiu achado ne-

croscópico (leptomeningite purulenta) não tendo havido na evolução sintomas que sugerissem a ocorrência de RIL e que viessem a indicar, portanto, o exame do LCR.

Os casos estudados mostram ser freqüente em nosso meio a incidência do RIL no pós-operatório de intervenções neurocirúrgicas, atingindo a porcentagem de 12,6%. Esta freqüência deve ser considerada alta, principalmente se levarmos em conta que foram excluídos do material, os casos de traumatismo cranio-encefálico, fator que aumenta a incidência das infecções no pós-operatório, conforme alguns autores, como Lazorthes e Enjalbert, citados por Gross⁸.

Quadro clínico — A análise do material permite verificar serem 4 os dados da sintomatologia que — isolada ou associadamente — com mais freqüência conduziram à hipótese de RIL: hipertemia, cefaléia, meningismo e alterações da consciência. A hipertermia ocorreu em 85% dos casos, na maioria dos quais era nítida, persistente e não explicável por outros elementos do quadro clínico. A cefaléia ocorreu em 42% dos casos, assim mesmo só tendo sido valorizada quando assumiu caráter persistente. Sinais de meningismo, especialmente a rigidez da nuca, surgiram na evolução, levando à hipótese de RIL em 28% dos casos. As alterações da consciência muitas vezes constituíram o fator que chamou a atenção para a possibilidade da RIL, tendo ocorrido em 21,9% dos casos.

A sintomatologia clínica persistente levou a que se impusesse a hipótese de RIL em média cerca de 10 dias após o ato cirúrgico. Procurando relacionar as possíveis condições que facilitaram o aparecimento do RIL, verificou-se que, em 10 casos, não se pôde excluir a importância da exacerbação de processos inflamatórios crônicos do SNC e/ou leptomeninges, cujas complicações levaram a que o paciente fôsse submetido ao ato cirúrgico; em 6 deles o processo inflamatório era devido à cisticercose. Em 11 casos havia relação entre a RIL e a presença de focos infecciosos parameningeos; em 9 destes casos o foco era representado por abscessos.

Associando-se a um ou mais desses dados o aparecimento, no pós-operatório, de fistula liquórica em 5 pacientes foi dado que alertou no sentido de RIL, pela facilidade de contaminação leptomenígea por essa via. A importância das fistulas liquóricas como via de infecção leptomenígea é ressaltada por esta casuística pois considerando-se as já existentes na ocasião da cirurgia sua presença foi relatada em 9 casos.

Quadro liquórico — No quadro liquórico o dado fundamental na caracterização da ocorrência de RIL foi a pleocitose que permitiu, por sua intensidade e tipo, orientação quanto à natureza da reação.

Menos importantes mas também fornecendo subsídios úteis foram as concentrações de proteínas, cloretos e glicose. Caracteres peculiares ao pós-operatório dificultam que se dê às concentrações de proteínas e de cloretos a mesma importância que têm na orientação diagnóstica das demais leptomeningites. A própria causa que motivou o ato cirúrgico, ou êste, podem deter-

minar hiperproteínoorraquia. Alterações metabólicas próprias ao pós-operatório, com aspectos peculiares em neurocirurgia, freqüentemente podem levar à queda da concentração de cloro no LCR, secundária à queda no plasma. A hipoglicorraquia pode ser observada na presença de tumores do SNC, mesmo na ausência de invasão leptomeníngea neoplásica. Não sendo tão comum, o papel orientativo que lhe é atribuído nas meningites de modo geral pouco se prejudica. Assim sendo, quando ela se associa à RIL, sugere que esta seja de natureza séptica.

Obedecendo à ordem de importância desses dados na interpretação da RIL verificou-se que a pleocitose foi ligeira em 10 casos, discreta em 32, moderada em 23, nítida em 27 e intensa em 13. No que se relaciona ao tipo de células encontradas no LCR, verifica-se que a pleocitose era predominantemente neutrófila em 33 casos, predominantemente linfocítica em 44 casos, linfocítica em 20 casos e neutrófila em 3 casos. A hiperproteínoorraquia foi verificada em 68 casos, a hipocloretorraquia em 14 e a hipoglicorraquia em 27 casos.

As alterações do LCR consideradas em conjunto, permitem distinguir três grupos de RIL: um grupo constituído por 72 casos, em que havia pleocitose, taxas de cloretos e glicose em níveis normais e exame bacteriológico negativo, denominado RIL provavelmente assépticas; um grupo constituído por 26 casos, nos quais havia pleocitose associada a hipocloreto e/ou hipoglicorraquia com exame bacteriológico negativo, denominado RIL provavelmente séptica; um grupo constituído por 7 casos, em que o exame bacteriológico demonstrava o agente etiológico, denominado RIL séptica. O agente etiológico não foi encontrado no exame direto em qualquer dos casos; nos 7 êle foi identificado mediante culturas. O predomínio de enterobactérias é dado sugestivo de contaminação sub-aracnóidea ligada à manipulação cirúrgica. A ocorrência no pós-operatório neurocirúrgico é dado que, por si só, impede a comparação a estatísticas gerais de nosso meio¹ ou de outras procedências^{3, 5}. Acresce ainda o fato de nessas condições haver interferência de fatores capazes de determinar RIL assépticas. Além disso, convém lembrar que a maioria dos pacientes recebia antibióticos e/ou sulfamídicos antes da instalação da RIL o que, por si só, dificulta o diagnóstico etiológico, sendo as culturas em geral estéreis.

RIL e hemorragia sub-aracnóidea — Em 59 pacientes com RIL havia, associadamente, hemorragia sub-aracnóidea. As hemácias ou os produtos de sua caterese foram possivelmente em muitos casos o fator determinante da RIL, embora não se possa excluir a possibilidade do desenvolvimento ulterior de um germe no LCR hemorrágico. A associação RIL e hemorragia sub-aracnóidea parece representar fator agravante do caso pois ela foi verificada em 20 dos 24 casos que vieram a falecer.

R E S U M O

Revisão de 840 casos de pacientes submetidos a intervenções neurocirúrgicas na Unidade de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo durante 5 anos (1962-1967) para verificar a incidência de reações inflamatórias leptomeningeas (RIL) no pós-operatório. Em 106 casos (12,6%) foi demonstrada a ocorrência de RIL. O diagnóstico de RIL foi comprovado pelo quadro líquórico; em apenas um caso êle resultou dos achados do exame necroscópico exclusivamente. Analisando os 105 casos em que o LCR foi estudado verificou-se ser a hipertermia, a cefaléia, os sinais menígeos e as alterações da consciência os sintomas que com mais freqüência sugeriam o diagnóstico; êste foi comprovado em média 10 dias após o ato cirúrgico, mediante o exame do LCR. Baseando-se nas alterações do LCR os casos foram divididos em três grupos: RIL provavelmente asséptica (72 casos), RIL provavelmente séptica (26 casos), RIL sépticas (7 casos). Em 59 casos associava-se à RIL hemorragia sub-aracnóidea, dado considerado indicativo de gravidade, pois dos 24 pacientes que vieram a falecer, 20 apresentavam hemorragia sub-aracnóidea e RIL.

S U M M A R Y

Acute inflammatory leptomenigeal reactions in Neurosurgery

Data concerning to 840 patients submitted to neurosurgical operations during 5 years (1962-1967) were reviewed in order to verify the occurrence of acute inflammatory leptomenigeal reactions (RIL) in the immediate post-operative period.

It was verified that RIL occurred in 106 cases (12,6%). In one case the demonstration was made at the necroscopic examination; in 105 cases the demonstration was based in the cerebrospinal fluid (CSF) examination. Clinical and CSF data concerning to the last 105 cases were studied. It was shown that fever, headache, meningism and changes in consciousness were the symptoms that most commonly suggested the diagnosis. Symptoms were more conspicuous about the tenth day (mean) of the post-operative period.

Considering the CSF changes found, the cases were divided in three groups: probably aseptic RIL (72 cases), probably septic RIL (26 cases) and septic RIL (7 cases). Only in the last group the bacteriological examination of the CSF sample was positive.

In 59 cases there occurred the association of RIL and sub-arachnoid haemorrhage. The severity of this association was pointed out based upon the incidence of deaths among the patients studied. Twenty four patients have died; in 20 the RIL and subarachnoid haemorrhage association has occurred.

R E F E R Ê N C I A S

1. BASTOS, C. O.; TAUNAY, A. de E.; TRIBA, A. da C.; GALVÃO, P. A. A.; SESSO, J.; FILIPPI, J. de; BALLAN, N.; PUPO, A. de A. & GODOY, C. V. F. de — Meningites. Considerações gerais sôbre 6957 casos internados no Hospital Emilio Ribas (São Paulo) durante o decênio 1958-1967. Ocorrência, etiologia e letalidade. Rev. Assoc. med. brasil. 16:27, 1970.

2. BIEHL, J. P. — Some aspects of aseptic meningitis. *Internat. J. Neurol.* 4: 158, 1964.
3. BOUCHARD, R. — Les meningites aiguës suppurées non meningococciques. *Sem. Hôp. Paris* 42:2817, 1966.
4. DEREYMAKER, A.; van den BERGH, R.; van de VOORDE, H.; VELGHE, L. & STROOBENT, G. — Les infections en neuro-chirurgie. *Acta Neurol. Psychiat. Belgica* 60:624, 1960.
5. DODGE, P. R. & SWARTZ, M. N. — Bacterial meningitis. A review of selected aspects. *New England J. Med.* 272:725, 779, 842, 898, 954 e 1003, 1965.
6. FICARRA, B. J. — New practice against operative room sepsis. *J. Internat. Coll. Surg.* 37:173, 1962.
7. FINLAYSON, A. I. & PENFIELD, W. — Acute pos-operative aseptic leptomeningitis. Review of cases and discussion of pathogenesis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 46:206, 1941.
8. GROSS, C. — L'infection pos-operatoire en neuro-chirurgie. *Neuro-chirurgie* 10:303, 1964.
9. HENDERSON, A. — Post-operative sepsis. *British J. Surg.* 48:362, 1961.
10. JACKSON, I. J. — Aseptic hemogenic meningitis. An experimental study of aseptic meningeal reactions due to blood and its break-down products. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 62:574, 1949.
11. LOVE, J. S. & KERNOHAN, J. W. — Dermoid tumor (cholesteatomas) of central nervous system. *J. Amer. Med. Assoc.* 107:1876, 1936.
12. OLIVERCRONA, H. — On supracellar cholesteatomas. *Brain* 55:122, 1932.

Clinica Neurológica — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, SP — Brasil.