

# *Perfil laboratorial líquórico de pacientes com meningite atendidos em um hospital da região metropolitana de Porto Alegre/RS – Brasil*

*Cerebrospinal fluid laboratory profile of patients with meningitis attended to in a hospital in the metropolitan region of Porto Alegre/RS - Brazil*

Laura Betat Pereira<sup>1</sup>, Wagner de Aguiar Raupp<sup>2</sup>, Thiago Aley Brites de Freitas<sup>3</sup>, Liane Nanci Rotta<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Considerado um material nobre em laboratório clínico, o líquido (LCR) se assemelha a um ultrafiltrado de plasma e tem como principais funções o fornecimento de nutrientes essenciais ao cérebro e proteção mecânica. Os setores rotineiramente envolvidos na análise laboratorial do LCR são a bioquímica, a microbiologia e a citologia. **Objetivo:** Avaliar os principais agentes etiológicos associados à ocorrência de meningites e identificar as alterações laboratoriais mais prevalentes nas amostras líquóricas analisadas em laboratório de um hospital da região metropolitana de Porto Alegre. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo (01/2013 a 12/2017) em banco de dados. **Resultados:** Foi observada maior ocorrência de meningites bacterianas (35,53%), seguida por infecções virais (26,31%), fúngicas (25%) e parasitárias (13,16%). Os principais agentes infecciosos identificados foram *Cryptococcus sp* (n=18), Herpes Simples Vírus I e II (n=12), *Toxoplasma gondii* (n=10) e *Streptococcus pneumoniae* (n=9), e as principais alterações laboratoriais estiveram associadas à hiperproteinorraquia e à elevação no número de leucócitos. Nas meningites bacterianas, observaram-se hipoglicorraquia, hiperproteinorraquia e importante elevação de lactato desidrogenase (LDH); as fúngicas apresentaram discreta diminuição na glicorraquia e LDH moderadamente elevado, enquanto os agentes virais e parasitários apresentaram maior alteração na dosagem de proteínas (hiperproteinorraquia). **Conclusão:** Com perfil predominantemente masculino e adulto, a identificação de casos infecciosos na análise laboratorial líquórica representou 8,32% do total das análises, sendo as meningites bacterianas as mais prevalentes, podendo ser laboratorialmente reconhecidas por alterações bioquímicas e celulares. Os achados possibilitam o conhecimento epidemiológico e laboratorial, podendo embasar estudos posteriores.

UNITERMOS: Líquido cefalorraquidiano, meningite, agente infeccioso, laboratório

## ABSTRACT

**Introduction:** Considered a noble material in the clinical laboratory, CSF is similar to a plasma ultrafiltrate and its main functions are the supply of essential nutrients to the brain and mechanical protection. The sectors routinely involved in the laboratory analysis of CSF are biochemistry, microbiology and cytology. **Objective:** To evaluate the main etiological agents associated with the occurrence of meningitis and to identify the most prevalent alterations in CSF samples analyzed in the laboratory of a hospital in the metropolitan region of Porto Alegre. **Methods:** A retrospective cross-sectional study (01/2013 to 12/2017) in a database. **Results:** A higher occurrence of bacterial meningitis (35.53%) was observed, followed by viral (26.31%), fungal (25%) and parasitic (13.16%) infections. The main infectious agents identified were *Cryptococcus sp* (n=18), Herpes Simplex Virus I and II (n=12), *Toxoplasma gondii* (n=10) and *Streptococcus pneumoniae* (n=9) and the main laboratory alterations were associated with hyperproteinorrhachia and elevation in the number of leukocytes. In bacterial meningitis, hypoglycorrhachia, hyperproteinorrhachia and a significant increase in lactate dehydrogenase (LDH)

<sup>1</sup> Farmacêutica (UFCSPA)

<sup>2</sup> Biomédico (Feevale), mestre em Ciências Biológicas - Fisiologia (UFRGS)

<sup>3</sup> Biomédico (Feevale), Biólogo (ULBRA), mestre em Medicina - Ciências Médicas (UFRGS)

<sup>4</sup> Farmacêutica-Bioquímica (UFSM), Biomédica (ULBRA), mestre e doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica (UFRGS), Professora UFCSPA

were observed; fungal meningitis showed a slight decrease in glycorrhachia and moderately high LDH, while viral and parasitic agents showed greater change in protein level (hyperproteinorrhachia). **Conclusion:** With a predominantly male and adult profile, the identification of infectious cases in the CSF laboratory analysis represented 8.32% of the total analyses, with bacterial meningitis being the most prevalent, which can be recognized by biochemical and cellular alterations through laboratory testing. The findings allow for epidemiological and laboratory knowledge, which may support further studies.

**KEYWORDS:** Cerebrospinal fluid, meningitis, infectious agent, laboratory

## INTRODUÇÃO

As meningites têm distribuição mundial e são consideradas um grave problema de saúde pública pela sua magnitude, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social. A meningite acontece quando ocorre inflamação das meninges e pode resultar de causas infecciosas, como bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos, e de causas não infecciosas. A infecção pode alcançar as meninges a partir da corrente sanguínea ou os agentes etiológicos serem reativados a partir de um estágio dormente de localização no Sistema Nervoso Central (1,2). A gravidade da meningite, com potencial de letalidade e de desenvolvimento de sequelas, decorre de fatores como idade e estado imunológico, bem como da área geográfica de inserção do paciente. Em geral, as meningites são doenças graves com importantes índices de mortalidade e elevado grau de disseminação.

Cerca de 70% de todas as decisões clínicas são baseadas em exames laboratoriais, o que inclui, entre outros, a decisão por internação hospitalar, a escolha da terapia adequada e a alta hospitalar (3), fato que demonstra a relevância do serviço laboratorial hospitalar e seu impacto na saúde pública. Destaca-se que os métodos e as técnicas laboratoriais seguem normas e diretrizes nacionais e internacionais que constantemente são revisadas e atualizadas.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um ultrafiltrado do plasma sanguíneo produzido pelas células do plexo coroide. A maioria do LCR é direcionada para os hemisférios cerebrais, enquanto apenas pequenas quantidades passam para a medula espinhal. Esse fluido protege o cérebro e a medula espinhal de traumas, fornece nutrientes ao tecido do sistema nervoso e remove os resíduos gerados pelo metabolismo cerebral (4). Considerando-se a complexidade do LCR, a avaliação laboratorial desse líquido biológico constitui-se de grande valor preditivo para diagnóstico e acompanhamento de patologias, principalmente associadas ao SNC (infecciosas e não infecciosas), além do direcionamento da conduta terapêutica (5,6). A análise do LCR requer procedimentos técnicos bem definidos, associados ao conhecimento dos valores de referência e da epidemiologia do local em que o paciente está inserido, permitindo assim a identificação da possível ocorrência da meningite, bem como identificando o agente causal. O diagnóstico precoce e o direcionamento correto para o uso de fármacos que colaboram para o manejo desta patologia que requer urgência na instituição do seu tratamento, visto as altas morbidade

e letalidade causadas pelos agentes etiológicos causadores da meningite.

No Brasil, a meningite é uma doença de notificação compulsória imediata, realizada em até 24 horas para as vigilâncias municipais e estaduais, sendo responsabilidade dos serviços de saúde, públicos ou privados, e profissionais de saúde notificarem todo caso suspeito. Para a investigação dos casos, utiliza-se a Ficha de Investigação de Meningite, onde, após a confirmação, os casos são assim classificados: doença meningocócica (DM), meningite tuberculosa (MCTB), meningite por outras bactérias (MOB), meningite não especificada (MNE), meningite asséptica (MV), meningite por outra etiologia (MOE), meningite por hemófilo (MH) e meningite por pneumococos (MP) (1).

Considerando que o percentual de casos confirmados por critérios laboratoriais constitui indicadores operacionais para a vigilância das meningites, este trabalho objetivou avaliar os principais agentes etiológicos associados à ocorrência de meningites e identificar as alterações laboratoriais mais prevalentes nas amostras líquóricas analisadas em laboratório de um hospital da região metropolitana de Porto Alegre/RS.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, no qual foram analisados os resultados da análise líquórica. Os dados foram obtidos em banco de dados informatizado de um hospital da região metropolitana de Porto Alegre/RS. Os dados analisados contemplaram o período de 1º de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2017, com anuência da instituição de onde foram obtidos os dados, e submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e aprovado sob número 3.092.229.

As variáveis utilizadas na análise se dividiram em dois grupos: as variáveis relacionadas aos pacientes e às características laboratoriais do LCR. No primeiro grupo, foram avaliadas individualmente as variáveis: idade, sexo e número de exames solicitados para os pacientes. No segundo grupo, foram analisadas as características laboratoriais dos LCRs, que consistiram em análises bioquímicas (glicose, proteínas e lactato desidrogenase), microbiológicas (bacterioscópico e bacteriológico) e citológicas (contagens global e diferencial de células).

Os resultados foram categorizados como sugestivos de meningite (viral ou asséptica, bacteriana e fúngica) e rela-

cionados de acordo com os agentes etiológicos identificados por análise microbiológica/imunológica, sendo apresentados os resultados dos parâmetros avaliados.

Na análise, utilizou-se estatística descritiva, foram apresentados os dados das análises laboratoriais, seus respectivos valores de referência expressos em n (%), e a implicação de seu significado no auxílio ao diagnóstico laboratorial.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico etiológico das meningites é de extrema importância para a Vigilância Epidemiológica. A coleta de amostras clínicas para o diagnóstico laboratorial deve ser realizada logo após a suspeita da doença, preferencialmente antes do início do tratamento. O LCR deve ser coletado exclusivamente por médico habilitado, em local com condições mínimas para este tipo de procedimento, que requer precauções semelhantes aos de um ato cirúrgico (7).

O estudo foi composto por 913 solicitações de análises líquóricas. Nem todas as solicitações tiveram o pedido de realização de todas as análises de rotina, assim existe diferença de número amostral para as diferentes análises. O perfil de pacientes com solicitações de análise líquórica apresentou discreta prevalência do sexo masculino (53,67%), e a faixa etária mais comumente observada nas solicitações foi de 16 a 59 anos (31,2%). Não houve nenhuma amostra oriunda de recém-nascidos (0 a 28 dias) (Tabela 1).

A identificação da causa da meningite é importante para melhorar o atendimento clínico, incluindo a redução do uso desnecessário de antibióticos ou antivirais, o tempo de permanência hospitalar e os custos hospitalares. Pacientes com suspeita de meningite bacteriana são frequentemente tratados com antibióticos, o que resulta em pacientes recebendo longos ciclos medicamentosos, o que pode prolongar a internação hospitalar (8). Neste estudo, em apenas 8,32% (76) das solicitações, identificou-se a presença de agente infeccioso no LCR. Foi observado um maior número de infecções bacterianas (n=27), seguido das infecções causadas por vírus (n=20), fungos (n=19) e parasitas (n=10). Embora a incidência de meningite bacteriana tenha se reduzido ao longo dos anos em decorrência da vacinação, neste estudo as infecções líquóricas

bacterianas foram as mais frequentes. Porém, apesar disso, o agente etiológico mais frequente foi o *Cryptococcus sp.* (n=18), seguido do Herpes Simples Vírus I e II (n=12) e, posteriormente, do *Streptococcus pneumoniae* (n=9) (Figura 1). Quanto à pesquisa de agente infeccioso viral e parasitário, foram identificadas, entre as 913 solicitações deste estudo, 30 amostras com a presença de imunoglobulinas G (IgG) para Herpes Simples Vírus I e II (HSV 1 e 2), citomegalovírus e *Toxoplasma gondii* (Figura 1).

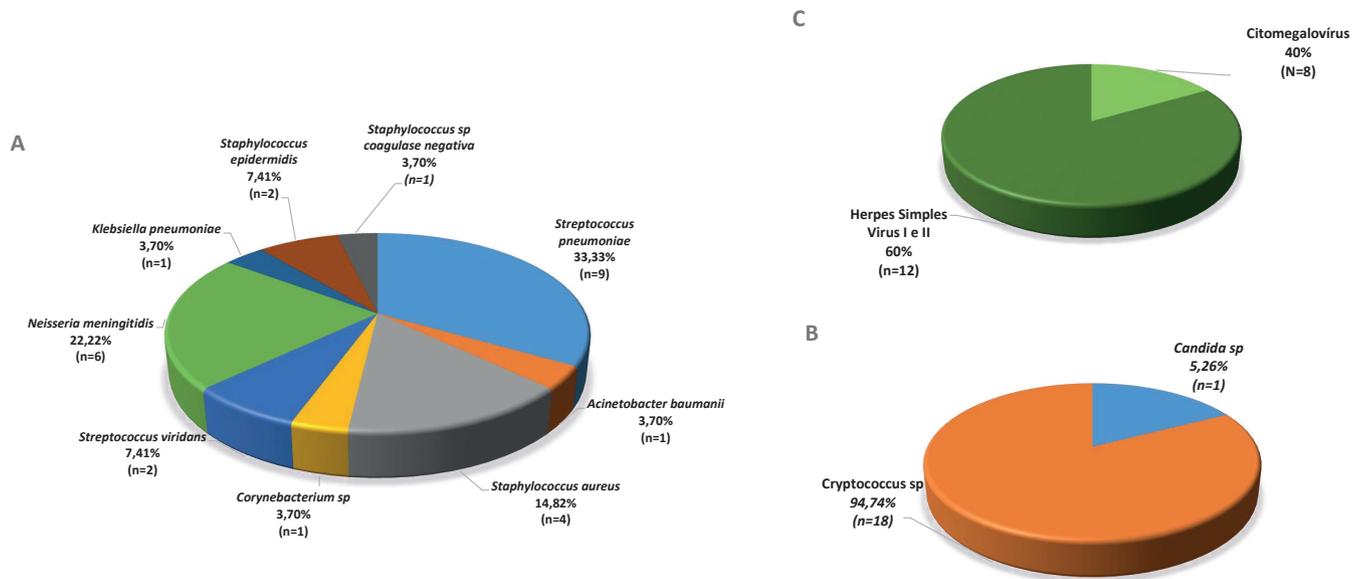
Estima-se que haja mais de 1,2 milhão de casos de meningite bacteriana em todo o mundo a cada ano. O coeficiente de incidência e a letalidade para meningite bacteriana variam de acordo com a área geográfica (região, país), o agente etiológico e a faixa etária. Sem tratamento, a taxa de letalidade pode chegar a 70% (1,9). O diagnóstico molecular das meningites pode não somente melhorar o índice de detecção dos patógenos, como também reduzir o uso desnecessário de antibióticos e o tempo de hospitalização dos pacientes (8).

No período 2007-2016, no Brasil, as meningites bacterianas (DM, MB, MH e MP) apresentaram o segundo maior número de registros, sendo superadas somente por casos de meningite asséptica (provável etiologia viral). O resultado aqui descrito difere de estudos (10, 11), em que a meningite bacteriana foi a mais registrada, seguida da viral e da fúngica (1).

Entre os agentes bacterianos identificados nos casos de meningite registrados no estado do Rio Grande do Sul (RS), conforme dados epidemiológicos disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde (12), citam-se a *Neisseria meningitidis* (13,1%), o *S. pneumoniae* (11,3%) e o *Mycobacterium tuberculosis* (8,9%), sendo que em 38,5% dos casos foram identificadas outras bactérias e, em 27,2% dos casos, não foram especificadas bactérias. A vigilância das meningites precisa de ações que reduzam cada vez mais esta classificação e aumente a identificação da bactéria causadora da doença, assim qualifica-se o acompanhamento das meningites bacterianas para as quais existem vacinas disponíveis na rede pública, entre estas, a doença meningocócica. A situação epidemiológica das meningites virais no RS encontrou-se dentro do esperado (236 casos), comparado aos anos anteriores. Em 2018, apenas foram noti-

**Tabela 1** - Perfil da população do estudo

Faixa etária	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Indeterminado n(%)	Total n(%)
RN (0 a 28 dias)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactente (28 dias a dois anos)	32 (3,50)	31 (3,40)	10 (1,10)	73 (8,00)
Criança (até 15 anos)	49 (5,37)	22 (2,41)	1 (0,11)	72 (7,89)
Adulto (16 a 59 anos)	285 (31,22)	250 (27,38)	0 (0)	535 (58,60)
Idoso (60 anos ou mais)	124 (13,58)	109 (11,94)	0 (0)	233 (25,52)
Total	490 (53,67)	412 (45,13)	11 (1,20)	913 (100)



**Figura 1** – Perfil microbiológico das amostras. A – Perfil bacteriológico (n=27); B – Perfil micológico (n=19); C – Perfil viral (n=20). As amostras são apresentadas como percentual, seguido do número (n) de amostras positivas.

ficados casos isolados, sem vinculação a outros casos, não tendo sido detectado nenhum surto. Os casos de Doença Meningocócica (DM) com identificação de sorogrupo vêm aumentando ao longo dos últimos anos, passando de 48%, em 2002, para 75,0% em 2017. Em 2018, a proporção de sorogrupos identificados foi de 81,8%. Apesar da melhora do diagnóstico laboratorial, em alguns casos de DM não foi possível identificar o sorogrupo, sendo o diagnóstico da doença realizado pelo critério clínico. Ao comparar o número de casos e óbitos por DM de 2018 e 2017 no mesmo período, observa-se que 2018 apresentou número menor de casos do que 2017 e o mesmo número de óbitos; no entanto, a letalidade está maior.

Em estudo multicêntrico, prospectivo, de coorte observacional, na Inglaterra (8) constatou-se que a causa de meningites foi viral em 36% (231) e bacteriana em 16% (99) dos pacientes, sendo que 267 (42%) de 638 pacientes com meningite não tiveram agente etiológico identificado. As enteroviroses foram a causa viral mais frequente, responsável por 55% de todos os casos de meningite viral (127 de 231 casos). Este achado pode, em parte, ser explicado por diferentes índices de prevalência de *herpes simplex virus* tipo 2, o qual é mais elevado no norte e no sul da Europa, onde 101 (44%) casos de meningite foram causados por herpesvírus (*herpes simplex virus* tipo 2 [n=52], *varicella zoster virus* [n=43], *herpes simplex virus* tipo 1 [n=3], *Epstein-Barr virus* [n=2], e citomegalovírus [n=1]). Entre as meningites bacterianas, *Streptococcus pneumoniae* foi o agente etiológico mais comum, responsável por 53 (54%) dos 99 casos bacterianos, representando somente 8% de todos os casos de meningite. Houve 29 casos de meningite meningocócica. Quatro pacientes apresentaram meningite criptocócica (to-

dos HIV positivos), e 11 tiveram meningite tuberculosa.

Algumas amostras apresentaram alterações em parâmetros de celularidade (37,24%) e em parâmetros bioquímicos (91,79%), sem que houvesse a identificação de agente infeccioso (Tabela 3), sendo mais frequente a alteração proteica (50,16%). Um dos indicadores operacionais da vigilância das meningites é o percentual de casos confirmados por critério laboratorial. As meningites de etiologia não especificada retratam a necessidade de melhoria do diagnóstico etiológico e, conseqüentemente, da vigilância desse agravo (1).

As características de celularidade das amostras avaliadas, de acordo com a classe de agentes etiológicos, foram compatíveis com a literatura (5,6), tendo sido realizada a diferenciação celular em hemácias, mononucleares (MN), polimorfonucleares (PMN) e linfomononucleares (LMN) (13). Foi observado um número significativo de amostras com elevação no número de hemácias (69,52%), e 94,85% das solicitações deste estudo incluíram a avaliação desse parâmetro. A presença de glóbulos vermelhos pode estar relacionada, na maioria dos casos, a acidentes de punção e à ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC). Adicionalmente, este achado laboratorial pode ocasionar um aumento na proteinorraquia, gerando valores que em alguns casos necessitam de correção (14). A maioria das amostras (57,09%) apresentou número de glóbulos brancos dentro dos valores de referência, considerando que essa análise foi feita em 94,96% das amostras.

Segundo o Boletim Epidemiológico nº 3 (jan 2019), do Ministério da Saúde, foram confirmados 207.494 casos de meningite por todas as causas no período de 2007 a 2016, dos quais 15,2% (31.605/207.494) foram classificados como meningite de origem bacteriana (não menin-

**Tabela 2** - Resultados laboratoriais das análises líquóricas

Variáveis	Valor de referência	Amostras inalteradas	Amostras contendo alterações	Total de análises realizadas	Análise não solicitada
<b>Bioquímica</b>					
Glicose*	45 a 85 mg/dL	538 (65,45)	284 (34,55)	822 (90,03)	91 (9,97)
LDH	< 40 U/L	54 (27)	146 (73)	200 (21,91)	713 (78,09)
Proteínas	15 a 45 mg/dL	316 (39,01)	494 (60,99)	810 (88,72)	103 (11,28)
<b>Celularidade</b>					
Número de células (Hemácias)	0 a 5/mm <sup>3</sup>	264 (30,48)	602 (69,52)	866 (94,85)	47 (5,15)
Número de células (Leucócitos)	0 a 5/mm <sup>3</sup>	495 (57,09)	372 (42,91)	867 (94,96)	46 (5,04)
<b>Microbiologia</b>					
Bactérias (cultural)	Ausência	654 (96,04)	27 (3,96)	681 (74,59)	232 (25,41)
Fungos (cultural)	Ausência	671 (98,53)	10 (1,47)	681 (74,59)	232 (25,41)
Fungos (Pesquisa Fúngica positiva, sem identificação de agente etiológico)	Ausência	72 (91,14)	7 (8,86)	79 (8,65)	834 (91,35)
Fungos (Pesquisa de <i>Cryptococcus</i> )	Ausência	24 (68,57)	11 (31,43)	35 (3,83)	878 (96,17)
IgG para vírus e parasita**	Ausência	4 (13,79)	25 (86,21)	29 (3,18)	884 (96,82)

\*Valor de referência da glicorraquia: 45 a 85 mg/dL, não sendo considerado o valor da glicemia. Os resultados são expressos em número amostral (n) e percentual.

\*\* *Toxoplasma gondii*

**Tabela 3** – Número de solicitações com leucócitos e perfil bioquímico alterado em amostras sem identificação de agente infeccioso

	Leucócitos	Bioquímica		
		Glicose	Proteínas	LDH
Número de amostras	340 (37,24)	252 (27,60)	458 (50,16)	128 (14,02)
Total de alterações identificadas	340 (37,24)		838 (91,79)	

Os resultados são expressos como número de amostras com resultados fora do valor de referência para o parâmetro avaliado, seguidas do percentual (entre parênteses). LDH: lactato desidrogenase.

gogócica e não tuberculosa). Entre esses casos, as meningites bacterianas não especificadas representaram 65,1% (20.566/31.605). Com relação à cultura realizada para as amostras dos casos de MBNE durante o período de 2007 a 2016, em LCR, foi observado um percentual elevado sem identificação do agente (66,4%). Não foram identificados registros da realização PCR em LCR ou sangue. Como critério de confirmação diagnóstica dos casos, o exame quimiocitológico do LCR foi a técnica mais utilizada para encerramento dos casos (81,3%), seguido da bacterioscopia do LCR (10,5%) e do diagnóstico clínico (7,1%).

Embora o diagnóstico não seja simples, a combinação de achados líquóricos alterados é altamente sugestiva de

meningite e auxilia na determinação da provável etiologia. Raramente, pacientes com meningite bacteriana podem apresentar contagens leucocitárias, glicorraquia e proteinorraquia normais. Isso tem sido verificado em crianças jovens com neutropenia e em outros estados imunossupressivos, e muito precocemente no curso da meningite meningocócica. A não ocorrência de leucocitose e de níveis glicêmicos dentro da faixa de normalidade também é comum em pacientes com HIV e meningite criptocócica. Pacientes com meningite bacteriana parcialmente tratada e aqueles com infecção por *Listeria* podem apresentar um perfil líquórico similar à meningite asséptica. Em crianças que não receberam agentes antimicrobianos, as regras de

decisão clínica são úteis em identificar aqueles com baixo risco de meningite bacteriana e clinicamente estáveis, os quais são elegíveis para observação cuidadosa sem terapia antimicrobiana (2).

A Tabela 4 apresenta a celularidade leucocitária relacionada aos agentes etiológicos bacterianos. Considerando as análises realizadas, houve predomínio de PMN em amostras com identificação de *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, enquanto as amostras com identificação de *Corynebacterium sp* e *K. pneumoniae* apresentaram predomínio de MN, sendo que o predomínio de PMN é indicativo de meningite bacteriana (15). Entretanto, entende-se como provável motivo dessa discordância o número amostral reduzido para *Corynebacterium sp* e *K. pneumoniae* (uma única amostra com identificação desses agentes). Mononucleares costumam ser predominantes em casos de meningite viral (16). 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 tratamento (17). No total de análises realizadas, houve apenas uma identificação de *Candida sp* em exame cultural. Nas amostras com identificação de *Cryptococcus sp*, ocorreu a prevalência de LMN.

Neste estudo, considerando as características bioquímicas, a glicorraquia teve o maior número de resultados dentro da faixa de referência. Quando identificado um agente etiológico bacteriano, constata-se uma maior diminuição da glicorraquia, sendo que a hipoglicorraquia mais pronunciada foi verificada em amostras em que foi identificado o agente

etiológico *N. meningitidis*, apesar de ser observada com outros agentes como o *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus sp* coagulase negativa (Tabela 4). Salienta-se que a glicorraquia foi avaliada sem que houvesse comparativo com a glicemia, pois a mesma não se encontrava no sistema informatizado de pesquisa dos dados, para o momento associado ao momento de colheita líquórica. Assim, o valor de referência utilizado foi de 45 a 85 mg/dL<sup>3</sup>. Em adição, observou-se que as amostras com identificação de *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* apresentaram maior média de leucócitos/mm<sup>3</sup>, o que pode estar associado a uma maior resposta celular. Juntamente com *Haemophilus influenzae* (não encontrado neste estudo), os agentes *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* são frequentes causadores de meningite bacteriana.

Com exceção de amostras com *K. pneumoniae*, todas as demais apresentaram alterações no valor de dosagem de proteínas (hiperproteinorraquia) e, com exceção de amostras com *Corynebacterium sp*, todas as demais apresentaram valores elevados na dosagem de LDH (>40 U/L) (Tabela 4). Essas alterações podem inferir que os agentes bacterianos desencadeiam resposta com dano celular. As bactérias foram responsáveis pela maior parte das análises alteradas, com relação à celularidade e bioquímica, seguidos por agentes fúngicos e virais (Tabela 6). Nas infecções bacterianas, foram identificadas alterações em aproximadamente 100% dos valores de leucócitos, glicose e proteínas.

Uma pleocitose linfocítica específica compreende células maduras e reativas e é a marca registrada da meningite viral. Altas porcentagens de neutrófilos podem ser obser-

**Tabela 4** – Celularidade e perfil bioquímico de acordo com o agente etiológico bacteriano

Microbiologia	Celularidade			Bioquímica		
	MN	PMN	LMN	Glicose	Proteínas	LDH
Agente infeccioso bacteriano (n)						
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (9)	7,5 (0 - 15)	81,5 (78 - 85)	11 (0 - 22)	20,33 (1-88)	435,73 (71,6 - 989)	310 (179-404)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	*	*	*	*	*	*
<i>Staphylococcus aureus</i> (4)	*	*	*	35,25 (21-54)	117,88 (76-150,7)	129 (129)
<i>Corynebacterium sp</i> (1)	98 (98)	2 (2)	0 (0)	95 (95)	111,4 (111,4)	26 (26)
<i>Streptococcus viridans</i> (2)	*	*	*	53,5 (51-56)	80,65 (52,6-108,7)	*
<i>Neisseria meningitidis</i> (6)	4 (4)	96 (96)	0 (0)	1,67 (0-6)	573,82 (87,3-801)	151,7 (90 - 295)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)	85 (85)	15 (15)	0 (0)	63 (63)	30,4 (30,4)	*
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)	*	*	*	60 (52-68)	303,6 (449,9-157,3)	604 (604)
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i> (1)	*	*	*	29 (29)	75,4 (75,4)	*

Os resultados para celularidade são expressos com valor percentual médio. Os resultados bioquímicos expressam o valor médio em mg/dL (glicose e proteínas) e U/L (LDH). Os valores entre parênteses representam os valores mínimos e máximos para o analito. \*Pesquisa não realizada. MN: Mononucleares. PMN: Polimorfonucleares. LMN: Linfomononucleares. LDH: Lactato desidrogenase.

vadas precocemente (dentro de 24 horas) na meningite causada por Enterovirus, especialmente o vírus *coxsackie*. Além disso, nesta fase inicial, linfócitos reativos podem mostrar mitoses e demonstrar lobulação nuclear anormal, e células plasmáticas podem ser observadas (4). Em nosso estudo, nos casos de infecção líquórica viral, não se constatou diminuição da glicorraquia; foi verificada proteinorraquia normal ou discretamente aumentada (18). A alteração mais frequentemente observada em amostras infectadas por vírus foi a elevação nos valores de LDH (66,67%), seguido pela glicorraquia (41,67%). As amostras infectadas por *Toxoplasma gondii* apresentaram 100% de alteração nos valores de referência de proteínas e LDH.

Os resultados da dosagem líquórica de LDH e proteínas apresentaram-se elevados na maioria das amostras (Tabela 2); os valores médios de LDH de amostras com *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *N. meningitidis* e *S. epidermidis* estiveram acima dos valores de referência (Tabela 4), bem

como nas pesquisas de *T. gondii* e citomegalovírus (Tabela 5). Deve-se considerar que níveis aumentados de LDH estão frequentemente relacionados com meningites (19). Não foi realizada diferenciação celular nos casos em que houve identificação de micro-organismo viral e parasitário, e ambos os micro-organismos fúngicos identificados (*Candida sp* e *Cryptococcus sp*) apresentaram hipoglicorraquia, enquanto os valores de proteínas foram superiores ao valor de referência (Tabela 7). Nos casos de identificação de agentes fúngicos, é citada na literatura uma glicorraquia normal ou discretamente diminuída (20), assim como o encontrado neste estudo. Considerando o agente fúngico mais frequente (*Cryptococcus sp*), a alteração na concentração proteica esteve presente em 85,71% das amostras.

A hiperproteinorraquia pode estar relacionada ao diagnóstico de meningite (21,22). Neste estudo, considerando amostras com identificação de agente infeccioso, 54 solicitações apresentaram alteração na concentração de proteínas

**Tabela 5 –** Número de leucócitos e perfil bioquímico de acordo com o agente infeccioso

Agente infeccioso	Leucócitos	Bioquímica		
		Glicose	Proteínas	LDH
<b>Bacteriano</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5907,14 (50 - 19400)	20,33 (1-88)	435,73 (71,6 - 989)	310 (179-404)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (3)	*	*	*
<i>Staphylococcus aureus</i>	66,25 (10 - 170)	35,25 (21-54)	117,88 (76-150,7)	129 (129)
<i>Corynebacterium sp</i>	25 (25)	95 (95)	111,4 (111,4)	26 (26)
<i>Streptococcus viridans</i>	92,5 (35 - 150)	53,5 (51-56)	80,65 (52,6-108,7)	*
<i>Neisseria meningitidis</i>	9766,7 (1280 - 30000)	1,67 (0-6)	573,82 (87,3-801)	151,67 (90 - 295)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45 (45)	63 (63)	30,4 (30,4)	*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1002,5 (705 - 1300)	60 (52-68)	303,6 (449,9 - 157,3)	604 (604)
<i>Staphylococcus sp</i> coagulase negativa	2266 (2266)	29 (29)	75,4 (75,4)	*
<b>Fúngico</b>				
<i>Cryptococcus sp</i>	40,35 (1 - 175)	33,64 (1 - 68)	87,72 (3,3 - 198)	62 (25 - 109)
<i>Candida sp</i>	205 (205)	31 (31)	109,7 (109,7)	*
<b>Virais e parasitário</b>				
<i>Toxoplasma gondii</i>	26,8 (1 - 172)	52,9 (18 - 83)	115,07 (29,8 - 386)	137 (105 - 169)
Citomegalovírus	8,57 (0 - 35)	54,17 (36 - 74)	66,25 (35,8 - 163,8)	44 (22 - 66)
Herpes simples tipo I e II	331,4 (1 - 3300)	70,7 (2 - 309)	110,3 (18,5 - 636)	37,3 (22 - 90)

Os resultados para leucócitos são expressos em número médio de células/mm<sup>3</sup>. Os resultados bioquímicos expressam o valor médio em mg/dL (glicose e proteínas) e U/L (LDH: lactato desidrogenase). Os valores entre parênteses expressam os valores mínimos e máximos para o analito. \* Pesquisa não realizada.

**Tabela 6** – Número de solicitações com alteração em número de leucócitos e perfil bioquímico de acordo com o agente infeccioso

Agente infeccioso	Leucócitos n(%)	Bioquímica		
		Glicose n (%)	Proteínas n (%)	LDH n (%)
<b>Bacteriano</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (100)	9 (100)	9 (100)	3 (100)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	*	*	*
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (100)	3 (75)	4 (100)	1 (100)
<i>Corynebacterium sp</i>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
<i>Streptococcus viridans</i>	2 (100)	0	2 (100)	*
<i>Neisseria meningitidis</i>	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (100)	0	0	*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (100)	0	2 (100)	1 (50)
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
<b>Fúngico</b>				
<i>Cryptococcus sp</i>	11 (68,75)	11 (78,57)	12 (85,71)	5 (71,43)
<i>Candida sp</i>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	*
<b>Parasitária</b>				
<i>Toxoplasma gondii</i>	3 (30)	3 (30)	9 (100)	2 (100)
<b>Viral</b>				
Citomegalovírus	1 (14,29)	1 (16,67)	3 (50)	2 (66,67)
Herpes simples tipo I e II	2 (18,18)	5 (41,67)	4 (36,36)	1 (33,33)

Os resultados são expressos como número de amostras com resultados fora do valor de referência. A porcentagem está relacionada ao número total de solicitações com identificação de agente infeccioso. \*Pesquisa não realizada. LDH: lactato desidrogenase.

**Tabela 7** - Celularidade e perfil bioquímico de acordo com o agente etiológico fúngico

Microbiologia	Celularidade			Bioquímica		
	MN	PMN	LMN	Glicose	Proteínas	LDH
Agente infeccioso fúngico						
<i>Cryptococcus sp</i>	0,4 (0 - 2)	28,13 (15 - 60)	71,38 (73 - 85)	26,11 (1-51)	76,62 (3,3-198)	73 (25-109)
<i>Candida sp</i>	**	**	**	31 (31)	109,7 (109,7)	*

Os resultados para celularidade são expressos como valor médio percentual. Os resultados bioquímicos expressam o valor médio em mg/dL (glicose e proteínas) e U/L (LDH). Os valores entre parênteses apresentam os valores mínimos e máximos para o analíto. \*Pesquisa não realizada \*\* Não foi identificado predomínio de tipos celulares como mononucleares (MN), polimorfonucleares (PMN) e linfomononucleares (LMN). LDH: lactato desidrogenase.

liquóricas. As infecções bacterianas apresentaram 100% das dosagens de proteína com valores alterados (elevados), sendo estas as responsáveis também pelos maiores valores médios de proteinorraquia, quando comparado aos demais agentes etiológicos. As solicitações que identificaram *Klebsiella pneumoniae* mantiveram glicose e proteína dentro dos valores de referência (Tabela 4). Este achado corrobora com a literatura, que explica a diminuição da glicorraquia associada à utilização

bacteriana da glicose como substrato energético (23). Deve-se considerar também que níveis normais de glicose podem ocorrer como resposta ao tratamento de meningite (22), podendo ser o resultado de uma terapia antimicrobiana.

A bactéria mais frequentemente identificada em nosso estudo foi o *S. pneumoniae*, seguido por *N.meningitidis* e *S.aureus* (Tabela 8). Segundo Informe Epidemiológico das Meningites de Porto Alegre (2017) (24), os agentes *N.*

**Tabela 8** – Número de amostras de acordo com o agente etiológico e a faixa etária

	Lactente	Criança	Adulto	Idoso	Total
<b>Bacteriano</b>					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	7 (77,78)	2 (22,22)	9 (100)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1 (100)	0	1 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	4 (100)	0	4 (100)
<i>Corynebacterium sp</i>	0	0	1 (100)	0	1 (100)
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0	2 (100)	0	2 (100)
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	5 (83,33)	1 (16,67)	6 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1 (100)	0	1 (100)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	2 (100)	0	2 (100)
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	0	0	1 (100)	0	1 (100)
<b>Fúngico</b>					
<i>Cryptococcus sp</i>	0	0	15 (83,33)	3 (16,67)	18 (100)
<i>Candida sp</i>	0	0	1 (100)	0	1 (100)
<b>Viral e parasitária</b>					
<i>Toxoplasma gondii</i>	0	0	8 (80)	2 (20)	10 (100)
Citomegalovírus	0	1 (12,5)	6 (75)	1 (12,5)	8 (100)
Herpes simples tipo I e II	0	2 (16,67)	7 (58,33)	3 (25)	12 (100)

*meningitidis* (meningococo), *S. pneumoniae* (pneumococo), juntamente com *Haemophilus influenzae* e *M. tuberculosis*, representam, em média, 45,5% das meningites bacterianas identificadas anualmente. O *S. pneumoniae*, que pode ser encontrado em mucosas nasofaríngeas e orofaríngeas de seres humanos, tem importância por sua morbidade e mortalidade relacionada a doenças como meningite, pneumonia, septicemia, entre outras. No Brasil, é considerado o segundo agente causador de meningites bacterianas, após a *Neisseria meningitidis* (25), sendo o principal agente infeccioso bacteriano encontrado neste estudo.

Meningite fúngica é incomum em pessoas saudáveis e usualmente ocorre somente em indivíduos imunodeprimidos (HIV, câncer, transplante, etc.) Embora qualquer fungo patogênico pode potencialmente causar meningite, os mais frequentes são: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, e *Blastomyces* (4). Em nosso estudo, apenas um micro-organismo foi identificado em exame cultural (*Candida sp*), e outro micro-organismo foi identificado no exame cultural e na pesquisa de *Cryptococcus* (*Cryptococcus sp*). No total das análises realizadas, houve apenas uma identificação de *Candida sp* em cultural. Meningite por *Candida* é muito rara e usualmente é causada pela *C. albicans*. Ela ocorre mais frequentemente em neonatos ou após procedimentos neurológicos. Ocasionalmente, uma apresentação tardia da meningite por *C. albicans* tem sido observada em casos de

candidemia. Se não tratada, a meningite por *Candida* tem um índice de mortalidade de 57% (26). *Cryptococcus* tem um conhecido tropismo pelo SNC, provavelmente associado ao inositol cerebral, o qual dá origem ao ácido hialurônico na célula fúngica. De forma importante, muitos pacientes com *Cryptococcus* podem ter um líquido normal (sem elevação da contagem leucocitária), o que pode confundir o diagnóstico. A presença de células fúngicas (*Cryptococcus*) arredondadas de tamanho variável (5-15 µm) com uma cápsula, que pode ser visualizada com o uso tinta da China (4).

Com relação à faixa etária, em adultos foram identificados todos os micro-organismos citados neste estudo e prevaleceu a identificação da infecção bacteriana, com diferentes agentes bacterianos identificados; contudo, o agente fúngico foi mais frequente (n=15). Em idosos, houve a identificação de bactérias, fungos, vírus e parasita, respectivamente, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, *Cryptococcus sp*, citomegalovírus e Herpes simples tipo I e II e *T. gondii*. Em crianças, foram identificados somente agentes etiológicos virais (Citomegalovírus e herpes simples tipo I e II) (Tabela 8).

Em recente revisão sistemática e meta-análise (9), foi avaliada a etiologia da meningite bacteriana em diferentes idades, de acordo com a região mundial. Em todos os grupos etários, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* foram os patógenos predominantes, responsáveis por 25,1-41,2% e 9,1-36,2% dos casos de meningite bacteriana, respec-

tivamente. A infecção por *S. pneumoniae* foi a causa mais comum de meningite bacteriana em todo o grupo de crianças, variando de 22,5% (Europa) a 41,1% (África), e em adultos variando de 9,6% (Oeste do Pacífico) a 75,2% (África). *E. coli* e *S. pneumoniae* foram os patógenos mais comuns que causaram meningite bacteriana em neonatos na África (17,7% e 20,4%, respectivamente). *N. meningitidis* foi mais prevalente em crianças com idade  $\pm 1-5$  anos na Europa (47,0%).

As limitações do estudo referem-se à condição de baixa prevalência, que pode colaborar para o estabelecimento de padrões não representativos das categorias microbiológicas do LCR, possibilidade de ocorrência de erros de classificação e impactando na qualidade de dados retrospectivos, embora seja a realidade da população estudada. Outra limitação é a não identificação de possíveis agentes, baseado na característica dos testes laboratoriais. Salienta-se que métodos como os genômicos podem constituir em alternativas para a identificação de patógenos normalmente não identificados nos métodos laboratoriais convencionais, o que, consequentemente, pode impactar em subnotificação de meningites.

A classificação etiológica das meningites é um grande desafio para a melhoria da qualidade das ações da vigilância epidemiológica. É possível que, entre as principais razões para as falhas na classificação etiológica das meningites, esteja o desconhecimento por parte dos profissionais da saúde acerca da importância da identificação do agente envolvido na infecção, bem como da relação direta entre o resultado laboratorial e o critério de confirmação dos casos. Desta forma, o laboratório desempenha importante função como agente auxiliar no processo. Executar as análises com acurácia é fundamental para a identificação dos casos de meningite, e avaliar o contexto dos resultados da análise líquórica pode orientar na estratificação da etiologia da meningite, com consequente direcionamento do tratamento.

## CONCLUSÃO

Com um perfil predominantemente adulto e masculino, a identificação de infecções líquóricas de origem viral, fúngica, bacteriana e parasitária constituiu 8,32% do total de exames realizados de 2013 a 2017 em hospital da região metropolitana de Porto Alegre. A etiologia mais frequente foi bacteriana, seguida pela viral, fúngica e parasitária. Agentes etiológicos bacterianos tiveram alterações bioquímicas que consistiam em hipoglicorraquia, hiperproteiorraquia e importante elevação de LDH. Os agentes fúngicos apresentaram discreta diminuição na glicorraquia e valor de LDH moderadamente elevado, comparando-se com agentes bacterianos, enquanto os agentes virais e parasitários apresentaram alteração predominantemente na dosagem de proteínas (hiperproteiorraquia). Contudo, torna-se importante a realização de novos estudos em outras localidades e alimentação fidedigna de banco de dados associados à notificação dos casos de meningite.

## REFERÊNCIAS

1. **BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE.** Meningite bacteriana não especificada no Brasil 2007 - 2016: desafio para a vigilância das meningites. Boletim Epidemiológico, 2019: 1-8. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/01/2018-038.pdf> Data de acesso: 02 de junho de 2020.
2. **Bamberger DM.** Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. American Family Physician. 2010; 82(12):1491-8.
3. **Guimarães AC, Wolfart M, Brisolara MLL, Dani C.** O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. Revista HCPA. 2011;31(1): 66-72.
4. **Martínez-Girón R, Pantanowitz L.** Cerebrospinal fluid cytology in nonmalignant aseptic meningial disorders. Diagnostic Cytopathology. 2017;45(11):1020-9.
5. **Tumani H, Huss A, Bachhuber F.** The cerebrospinal fluid and barriers-anatomic and physiologic considerations. In: Handbook of clinical neurology. Elsevier, 2018:21-32.
6. **Errante PR, Leite AA, Honório SR, Torres GR.** Análise do líquido cefalorraquidiano. Revisão de literatura. Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753). 2016;4(3):1-24.
7. **Brasil. Ministério da Saúde.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde - 1. ed. atual. - Brasília: Ministério da Saúde. 2016:773 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_1ed\\_atual.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf). Data de acesso: 06 de julho de 2020.
8. **McGill FJ, Griffiths M, Bonnett L, Geretti A, Michael B, Beeching N, et al.** Incidence, etiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(9):992-1003.
9. **Oordt-Speets AM, Bolijn R, Van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH.** Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(6). e0198772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772>
10. **Kojouharova M, Gatcheva N, Setchanova L, Mehandjieva V, Bulgarian HIB Study Team.** Childhood bacterial meningitis in Bulgaria: a population-based retrospective study in six regions during 1992-1996. Int J Infect Dis. 2003;7(2):109-12.
11. **Franco MCA, Sanjad MR, Pinto PHO.** Prevalência de Meningite em crianças no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 1995 a 2004. Rev Paraense de Medicina. 2006;20(1):33-9.
12. **Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.** Rio Grande do Sul. Semana Epidemiológica (SE) 43/2018. RS. 2018. disponível: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201810/26113200-informe-meningite-se343-2018.pdf> Data de acesso: 21 de junho de 2020.
13. **Comar SR, De Araújo MN, Dozza TG, Haas P.** Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. Estudos de Biologia. 2009;31:73-5.
14. **Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Arms JL, Aronson PL, Fleming AH, et al.** Correction of cerebrospinal fluid protein in infants with traumatic lumbar punctures. The Pediatr Infect Dis J 2017;36(10):1006-8.
15. **Bianchi L, Napoli Z, Donati S, Lencioni P, Santoni F, Lari R.** Emergency management in bacterial meningitis and sepsis: application of real time-polymerase chain reaction and FilmArray technology performed directly on cerebrospinal fluid and blood samples. Microbiol Medica. 2015;30(2). Doi: 10.4081/mm.2015.5084
16. **De Souza HGP, Viegas AA.** Meningite Neoplásica em paciente com câncer de pulmão: achados laboratoriais em amostra de líquido cefalorraquidiano. Rev Educação em Saúde. 2015; 3(2):80-85.
17. **Alves FG, Wajnsztein R, Exposto CAA, Morais TC, Fujimori M, Adami F, et al.** Parâmetros laboratoriais do líquido cefalorraquidiano em indivíduos com meningite por enterovírus. J Human Growth Dev. 2015;25(2):237-42.
18. **Daminai D, Furlan MC.** Meningite asséptica. Rev Bras Clínica Médica. 2012;10(1): 46-50.
19. **Singh RK, Kushwaha D, Haque SS, Tanweerudin M, Aziz T, Singh BK, Singh K.** Evaluation of lactate dehydrogenase isoenzyme activity and biochemical profile in cerebrospinal fluid for different types of meningitis. MicroMedicine. 2017;5(1):8-11.
20. **Stefani S, Barros E.** Clínica Médica: Consulta Rápida. Artmed Editora, 2013.
21. **Dimas LF, Puccioni-Sohler, M.** Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica. J Bras Patol Med Lab 2008; 44(2): 97-106. Dis-

- ponível em . acesso em 17 mar. 2019.
22. **Gnutzmann LV, Plewka J, Suldofski M.** Análise dos valores de referência do líquido cefalorraquidiano. *Rev Bras Anal Clin.* 2016;48(3):189-97.
  23. **Cordeiro AP.** Pesquisa de biomarcadores e alvos terapêuticos para as meningites por meio da proteômica comparativa do líquido de pacientes. 2013. 190 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde - Biologia Celular e Molecular) - Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas René Rachou. Belo Horizonte, Minas gerais. 2013.
  24. **RIO GRANDE DO SUL. Centro Estadual de Vigilância em Saúde.** Informe Epidemiológico das Meningites 2010-2017. Porto Alegre, Secretaria Estadual da Saúde, 2017. Disponível em <http://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201803/02145050-informe-epidemiologico-das-meningites-2010-2017.pdf>. Acessado em 18 jun de 2019.
  25. **Hirose TE, Maluf EMCP, Rodrigues CO.** Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre-and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. *J Pediatría.* 2015;91(2):130-5.
  26. **Yama Hiro A, Lau KV, Peaper DR, Villanueva M.** Meningitis caused by *Candida dubliniensis* in a patient with cirrhosis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia.* 2016;181(7-8):589-93.

---

✉ Endereço para correspondência

**Liane Nanci Rotta**

Av. Francisco Brochado da Rocha, 610  
94.935-200 – Cachoeirinha/RS – Brasil

☎ (51) 3303-8889

✉ [lnrotta@gmail.com](mailto:lnrotta@gmail.com)

---

Recebido: 31/7/2020 – Aprovado: 20/12/2020