

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

**Uso do índice de celularidade no líquido para diagnóstico precoce de infecção no sistema nervoso central após drenagem ventricular externa**

Luciano Werle Lunardi

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Stefani

Dissertação de Mestrado

2017

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

**Uso do índice de celularidade no líquido para diagnóstico precoce de infecção no sistema nervoso central após drenagem ventricular externa**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de Mestre.

*Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Stefani*

Porto Alegre

2017

**FICHA CATALOGRÁFICA (VERSO DA FOLHA DE ROSTO)**

## CIP - Catalogação na Publicação

Lunardi, Luciano Werle

Uso do índice de celularidade no líquido para diagnóstico precoce de infecção no sistema nervoso central após drenagem ventricular externa / Luciano Werle Lunardi. -- 2017.

47 f.

Orientador: Marco Antonio Stefani.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Traumatismos craniocerebrais. 2. Hemorragia cerebral. 3. Ventriculite cerebral. 4. Meningite. 5. Ventriculostomia. I. Stefani, Marco Antonio, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu pai Olides e minha mãe Maria pelo estímulo para terminar o mestrado, pelos ensinamentos e valores transmitidos.

Agradeço a minha irmã Marta e a sua família por trazerem alegria aos nossos dias.

Agradeço a minha esposa Joice pelas revisões da dissertação, pelo auxílio durante todo o mestrado, pelo apoio e amor incondicional.

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Marco Antonio Stefani pela oportunidade de realizar o mestrado e pela orientação.

Agradeço a Juliana Lindenau pelo apoio com a estatística.

Agradeço aos colegas do Hospital Cristo Redentor, especialmente ao Dr Samir por compartilhar o banco de dados e pela revisão do artigo final.

Agradeço ao GHC pelo suporte para realizar o mestrado.

Dedico este trabalho  
aos meus pais Olides e Maria,  
à minha irmã Marta e sua família, minha esposa Joice  
e ao nosso filho Mateus que vai nascer  
pelos valores ensinados e pelo amor incondicional.

## RESUMO

O uso de Derivação Ventricular Externa (DVE) é necessário para o tratamento de muitas doenças, como Traumatismo Cranioencefálico (TCE) e Hemorragia Subaracnoide (HSA). As meningites e ventriculites são complicações frequentes desse uso. Neste trabalho buscamos determinar sensibilidade, especificidade e ponto de corte para o Índice de Celularidade (IC) em pacientes com TCE, HSA e acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh). Nossa população de estudo foi composta por pacientes com diferentes doenças de base e poucos resultados de cultura de líquido positiva. Para diagnóstico das infecções foram utilizados os critérios do CDC. A análise global do IC mostrou uma área sob a curva de 0,982. O ponto de corte geral do IC com o valor de 2,9 tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 92,9%. Nos pacientes com HSA obtivemos uma área sob a curva de 1,0 com o IC de 2,7. A sensibilidade e especificidade foram de 100%. Também foi analisada a variação relativa do IC. Para esta análise, a área sob a curva foi de 0,882 e um aumento de 4,33 vezes no IC demonstrou ser indicativo de infecção ( $p=0,002$ ), dados estes semelhantes aos da literatura. Também foi feito Heatmap do IC, mostrando que ele dificilmente volta ao normal em pacientes com meningite, mesmo após o tratamento. Logo, o IC mostrou-se valioso para diagnóstico de infecção e inadequado para o acompanhamento do tratamento. Esperamos utilizar em nossa instituição o novo ponto de corte proposto por este trabalho com o intuito de melhorar desfechos clínicos.

**Palavras-Chaves: Traumatismos Craniocerebrais. Hemorragia cerebral. Ventriculite Cerebral. Meningite. Ventriculostomia. Diagnóstico.**

## ABSTRACT

The use of an external ventricular drain (EVD) is required for the treatment of many diseases, such as traumatic brain injury (TBI) and subarachnoid hemorrhage (SAH). Meningitis and ventriculitis are frequent complications arising from the use of EVD therapy. This study aimed to determine the sensitivity, specificity, and cutoff point for cellularity index (CI) in patients with TBI, SAH, and hemorrhagic stroke. Our study population consisted of patients with different underlying diseases and few culture-positive CSF samples. The diagnosis of infections was based on CDC criteria. Overall CI analysis showed an area under the curve (AUC) of 0.982. The cutoff of 2.9 for overall CI provided a sensitivity of 95% and a specificity of 92.9%. In patients with SAH, the AUC was 1.0 for a CI of 2.7; furthermore, sensitivity and specificity were 100%. The relative variation of the CI was also assessed. This analysis revealed an AUC of 0.882, and a 4.33-fold increase was found to be indicative of infection ( $p=0.002$ ), findings similar to those of the literature. Additionally, a heatmap analysis demonstrated that the CI is unlikely to return to normal in patients with meningitis, even after treatment. Therefore, this index showed to be valuable for the diagnosis of infection, but was inadequate for monitoring treatment. We hope to use the new cutoff point proposed by this study in our institution to improve patient clinical outcomes.

**Keywords: Craniocerebral Trauma. Cerebral Hemorrhage. Cerebral Ventriculitis. Meningitis. Ventriculostomy. Diagnosis.**

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVCh = Acidente Vascular Cerebral hemorrágico

CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*

DVE = derivação ventricular externa

DVP = derivação ventrículo-peritoneal

HSA = hemorragia subaracnoide

IC = Índice de Celularidade

MRSA = *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

MSSA = *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*

PIC = pressão intracraniana

SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SNC = Sistema Nervoso Central

TCE = traumatismo cranioencefálico

UTI = Unidade de Tratamento Intensivo



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. REVISAO DA LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
2.1 Derivação Ventricular Externa.....	10
2.2 Infecções em drenos e cateteres.....	11
2.2.1 Epidemiologia.....	11
2.2.2 Etiologia.....	12
2.2.3 Manifestações clínicas.....	12
2.2.4 Diagnóstico.....	13
2.2.5 Remoção do cateter.....	16
2.2.6 Prevenção.....	16
2.3 Índice de celularidade no Líquor.....	18
<b>3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
4.1 Geral .....	23
4.2 Específicos.....	23
<b>5. ARTIGO ORIGINAL (PORTUGUÊS).....</b>	<b>24</b>
<b>6. ARTIGO ORIGINAL (INGLÊS) .....</b>	<b>35</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de Derivação Ventricular Externa (DVE) é uma constante no tratamento de doenças como Traumatismo Cranioencefálico (TCE), Hemorragia Subaracnoide (HSA) e Acidente Vascular Cerebral hemorrágico (AVCh).

Entre as complicações associadas ao uso de DVE estão as meningites e ventriculites relacionadas ao uso de dispositivos intraventriculares.

A entrada de sangue nos ventrículos e sistema nervoso central (SNC) dificulta o diagnóstico correto das meningites e ventriculites pelo aumento de leucócitos no líquido e manifestações inflamatórias como febre e rigidez de nuca.

Estabelecer um diagnóstico rápido e preciso frente aos métodos atuais pode levar a um início do tratamento mais precoce e com melhor resultado. Outro benefício é um diagnóstico mais específico e com uso racional dos antimicrobianos.

Neste trabalho apresentaremos o uso do IC no Hospital Cristo Redentor, comparado com o padrão-ouro de diagnóstico, em pacientes com TCE, HSA e outras patologias. Mostraremos sensibilidade, especificidade e o melhor *cutt-off* (ponto de corte), além da avaliação do possível uso para acompanhar o tratamento das meningites/ventriculites.

## 2. REVISAO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DVE

A DVE é um procedimento cirúrgico muito comum dentro de unidades de cuidados intensivos em neurocirurgia e de urgências neurocirúrgicas, pois além de ser um importante recurso para salvar vidas acometidas por diversos tipos de injúrias cerebrais como AVCh com inundação ventricular, HSA, TCE, tumores em SNC e meningite, pode ter a função de monitorizar a pressão intracraniana (PIC) para melhor manejo clínico da hipertensão intracraniana (1).

A porção proximal do cateter é colocada no ventrículo cerebral, enquanto a porção distal é geralmente conectada a uma bolsa coletora externa (2). Maiores informações sobre a técnica de inserção do dispositivo podem ser encontradas na literatura (3).

Esses dispositivos permitem a drenagem de líquido para evitar hipertensão intracraniana, além de permitir sua coleta para análise laboratorial, manejo de hemorragia intracraniana e administração intratecal de medicamentos quando necessário (4).

Entre as complicações associadas à drenagem externa do líquido está a colonização bacteriana e infecção retrógrada do sistema, resultando em meningites, ventriculites e abscesso cerebral, além de complicações não infecciosas como hemorragia intraventricular e higroma (5).

As taxas de infecções hospitalares relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC) são relativamente baixas, mas elas apresentam elevada morbidade e mortalidade (6).

## 2.2 INFECÇÕES EM DRENOS E CATETERES

### 2.2.1 Epidemiologia

Pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, como DVE e monitorização da PIC, têm maior risco de complicações infecciosas, como meningite e ventriculite (7). As consequências dessas infecções podem ser graves, como diminuição de capacidade intelectual e óbito (8).

A incidência de infecção relacionada a DVE (meningite/ventriculite) pode variar desde 1% a 27% (6). Um estudo brasileiro mostrou taxa de infecção de 18,3% (9).

Entre os fatores de risco para infecção relacionada à DVE estão a frequência de troca do dispositivo e da coleta de líquido. Um estudo mostrou que a coleta diária de líquido através da DVE aumenta o risco de ventriculite provada frente a coleta a cada três dias. Outros fatores de risco incluem infecção em outro local, trauma, técnica de inserção e manipulação do dreno (10).

Um estudo italiano recente encontrou como fatores de risco a passagem de cateteres fora do centro cirúrgico e a presença de infecção em outro sítio que não o SNC (11).

Uma revisão recente de infecção relacionada a DVE apontou os seguintes fatores de risco: duração do uso do cateter, hemorragia intracraniana espontânea devido a acidente vascular cerebral intraparenquimatoso, especialmente com hemorragia intraventricular concomitante, hemorragia subaracnoide, fraturas cranianas penetrantes e abertas, fraturas de base de crânio com fístula liquórica, infecção sistêmica e outros procedimentos neurocirúrgicos (1). Além desses fatores de risco, irrigação da DVE também está relacionada com infecção (12).

### 2.2.2 Etiologia

A maioria das infecções é causada por germes da pele, especialmente Gram positivos, como estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* e coagulase negativos (5). Os Gram negativos também são comuns: destacam-se enterobactérias, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (9). Infecções fúngicas são raras (6, 13).

A presença de Gram positivos e Gram negativos de forma muito semelhante foi confirmada em um estudo recente, com aumento preocupante de bactérias multirresistentes a antimicrobianos (11).

A contagem de dispositivos-dia já foi utilizada para contabilizar a taxa de meningite e/ou ventriculite relacionada a DVE ou lombostomia (dreno lombar). O estudo envolveu grande número de pacientes (1133), resultando em elevado número de dispositivos-dia. Foi detectado predomínio de estafilococos, incluindo MRSA, MSSA e coagulase negativos. A presença de sangue nos ventrículos e trauma prévio foram associados a meningites (14).

### 2.2.3 Manifestações clínicas

Como a meningite/ventriculite frequentemente envolve microrganismos indolentes, as manifestações clínicas inflamatórias podem ser leves. Sintomas mais comuns: cefaleia, náusea, letargia e mudança no estado mental (visto em 65% dos pacientes). A febre geralmente está presente, mas sua ausência de febre não exclui infecção (9).

Pode haver sintomas inespecíficos, como febre baixa ou mal-estar geral, e sinais de irritação meníngea ocorrem em menos de 50% dos pacientes. (15).

#### 2.2.4 Diagnóstico

Os critérios diagnósticos utilizados para vigilância epidemiológica de meningites e ventriculites relacionadas à assistência a saúde foram revisados recentemente pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, EUA) (16). Os critérios utilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil são muito semelhantes (17). Para o diagnóstico, deve ser encontrado pelo menos um dos seguintes critérios:

a) O paciente tem organismos cultivados a partir do líquido.

b.1) O paciente tem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (acima de 38°C), cefaleia, rigidez de nuca, sinais meníngeos, sinais de alterações em nervos cranianos ou irritabilidade.

b.2) Além destes sinais e sintomas, o paciente deve ter pelo menos uma das seguintes alterações laboratoriais:

- aumento de celularidade, aumento de proteinorraquia e diminuição da glicorraquia;
- organismos vistos na coloração de Gram no líquido;
- organismos cultivados a partir de hemocultura;
- teste laboratorial positivo a partir de líquido, sangue ou urina;
- título de anticorpo no soro positivo para o patógeno (IgM) ou aumento de título pareado no soro de quatro vezes (IgG) para o patógeno.

b.3) Além dos critérios b.1 e b.2, se o diagnóstico é feito antes da morte do paciente, o médico assistente institui o tratamento antimicrobiano apropriado.

O líquido pode ser coletado pelo cateter. Também pode ser realizada cultura da extremidade do dispositivo. A coleta do líquido através do cateter tem maior número de culturas positivas do que o líquido por punção lombar (9).

As hemoculturas são negativas em 80% dos casos, com exceção dos pacientes com cateter ventriculoatrial (9).

Exames no líquido devem incluir citológico com diferencial, glicose e proteínas, coloração de Gram, cultura para bactérias aeróbicas. Sugerimos incluir glicemia e hemograma. Infecção pode estar presente mesmo com contagens normais de leucócitos e lactato. A presença de sangue no líquido pode causar reação inflamatória, também chamada meningite química. As contagens de leucócitos por aspiração ou líquido ventricular tendem a ser menores que as obtidas por punção lombar (9).

Diferença nos valores de glicorraquia, relação entre glicorraquia e glicemia, além das medidas de proteínas no líquido, entre pacientes com e sem meningite/ventriculite confirmada e com líquido normal foi reafirmada em estudo recente (11).

Cultura de líquido do cateter, reservatório ou dreno é o mais importante para estabelecer o diagnóstico de infecção. As culturas podem necessitar de dias a semanas de incubação para serem consideradas negativas (9).

Mesmo a positividade de culturas do líquido não tem especificidade absoluta. Alterações clínicas e mudanças laboratoriais do líquido devem ser avaliadas para diferenciar entre infecção e colonização e definir necessidade de uso de antimicrobianos (18).

Pacientes pós craniotomia hemorragia intracraniana podem ter febre e algum grau de rigidez de nuca. Alterações líquóricas, como pleocitose, diminuição de glicose, aumento de proteínas e aumento de lactado em tais pacientes podem estar relacionadas ao procedimento cirúrgico, hemorragia intracraniana ou tumor. Tais achados podem mimetizar meningite, dificultando o seu diagnóstico (19).

Em pacientes com dreno lombar ou DVE, infecção definitiva é definida como cultura do líquido positiva (obtida do cateter ventricular ou lombar) com pleocitose no líquido. Diminuição progressiva de glicose, aumento de proteína e aumento de pleocitose, sem cultura do líquido positiva ou sem coloração de Gram positiva, caracteriza uma infecção suspeita na ausência de outra etiologia. A ocorrência de microrganismo contaminante é caracterizada por cultura de líquido ou coloração de Gram positiva com contagem de células, glicose e proteínas no líquido normais (9).

Na ausência de sinais clínicos de infecção, cultura de rotina de componentes do cateter, quando removido por outras indicações, não deve ser realizada (9). A coleta do líquido da DVE para investigar infecção deve ser realizada apenas quando há uma suspeita clínica desta condição (2).

Um estudo analisando pacientes com infecção associada a DVE encontrou associação de febre, sinais e sintomas neurológicos, alteração na escala de coma de Glasgow e aumento de proteína C reativa sérica com o diagnóstico. O diagnóstico destas infecções continua desafiador, pois a presença de febre nesta população, mesmo sem sinais ou sintomas neurológicos, deve ser um indicativo para investigação (2).

Suspeita de infecção da porção distal de derivação ventrículo-peritoneal (DVP) pode surgir a partir de oclusão distal do cateter mesmo sem sinais e sintomas de infecção. O dispositivo deve ser investigado para possível infecção no momento da revisão. Uma tomografia computadorizada ou ecografia do abdômen pode identificar líquido loculado na porção terminal do cateter (9).

O diagnóstico de meningites é primariamente clínico e laboratorial, mas exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética podem detectar complicações, como hidrocefalia (20). Exames de imagem não são úteis para



identificar infecção de cateter, mas podem mostrar mau funcionamento e devem ser realizados antes de iniciar tratamento cirúrgico para avaliar tamanho dos ventrículos (9).

### **2.2.5 Remoção do cateter**

A abordagem das ventriculites de maior sucesso é com tratamento antimicrobiano sistêmico e troca dos componentes do cateter, seguida pela inserção de um dreno ventricular. A ventriculite parece clarear melhor com drenagem externa, que permite coleta de líquido para exames e tratamento de hidrocefalia (9).

A troca rotineira do cateter é desaconselhada, pois aumenta risco de infecção. A troca do cateter deve ser realizada por infecção ou mau funcionamento. O sistema deve ser mantido estéril (9).

O Índice de Celularidade é utilizado em pacientes com uso de DVE, permitindo uma análise anterior a sua retirada. Um algoritmo de tratamento inclui a análise do líquido e clínica: havendo aumento do IC de 5 vezes, permanência da DVE por mais de 3 dias e identificação de *S. aureus*, Gram negativos ou *Candida*, o cateter deve ser trocado (12).

O diagnóstico precoce e tratamento agressivo são fundamentais para melhorar o desfecho nos pacientes com meningite bacteriana hospitalar (15).

### **2.2.6. Prevenção**

Medidas para prevenir infecção durante a inserção do dispositivo incluem reduzir abertura de porta da sala cirúrgica para minimizar tráfego durante o

procedimento, paciente posicionado longe da porta, profilaxia antimicrobiana, cabelos e pelos cortados com tricotomizador, assepsia da pele e tempo adequado para secar o produto, lavagem das mãos adequada por toda a equipe, curativo adequado (9).

Medidas para evitar infecção em DVE estão descritas na literatura, como profilaxia cirúrgica com antimicrobianos, cateteres revestidos com antimicrobianos, cuidados para inserção asséptica e na manipulação do cateter, com resultados animadores (21). A utilização persistente desses cuidados, além de cateteres impregnados com rifampicina e minociclina, antissepsia com clorexidina e paramentação adequada, resultou em taxas de infecção próximas de zero por tempo considerável (22).

A educação da equipe assistencial quanto aos cuidados necessários, incluindo higienização de mãos, também é medida para diminuir infecções (6). Coleta de líquido apenas quando clinicamente necessária é medida protetora quanto a infecção de DVE (23).

Cateter de DVE impregnado com antibióticos ou com prata parece reduzir infecção (5), mas ainda são necessários ensaios clínicos para confirmar esta tendência. Uma metanálise recente avaliou o uso de cateteres impregnados com prata, mostrando que estes dispositivos não reduziram as taxas de infecção comparados com os cateteres de DVE usuais (24). O uso de medidas combinadas através de *bundles* (“pacotes”) é bastante promissor (9).

Uma abordagem multidisciplinar implantou um *bundle* de medidas para prevenir infecções relacionadas a derivações externas ventriculares e lombares (25). As intervenções incluíram aumento da consciência do problema das infecções, através de informes das taxas de infecção para as equipes assistenciais e gestores

do hospital, desenvolvimento e implementação de protocolos operacionais padrão para as equipes, algoritmo diagnóstico e terapêutico para pacientes com suspeita clínica de meningite relacionada aos drenos. Outra intervenção importante foi o uso adequado de profilaxia cirúrgica com antimicrobianos para a passagem de drenos. Também foi adotado um sistema de drenagem fechado para o líquido. A coleta de líquido era realizada apenas quando necessária, visando reduzir a abertura e manipulação do sistema. Os resultados alcançados foram a diminuição do número de infecções, especialmente de microrganismos não cutâneos e de infecções com múltiplos germes, além de uma maior duração dos drenos até o surgimento de infecção (25).

### **2.3 ÍNDICE DE CELULARIDADE NO LÍQUOR**

O diagnóstico de meningite ou ventriculite após TCE é dificultado pela presença de hemorragia intracraniana. Parâmetros como celularidade, aumento de proteinorraquia e diminuição da relação glicorraquia/glicemia não são adequados isoladamente. O aumento da celularidade pode ser devido à migração dos leucócitos para retirar as hemácias do líquido (5).

É comum a ocorrência de febre em pacientes neurocríticos, nem sempre devido a causas infecciosas. Do mesmo modo, é comum a ocorrência de complicações durante a internação na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), tais como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e disfunção múltipla de órgãos. Por este motivo, o uso de proteínas de fase aguda, como proteína C reativa e procalcitonina, não é útil para o diagnóstico diferencial de ventriculite, pois não permite distinguir entre infecção local e sistêmica (13).

Quando o líquido é contaminado com sangue por hemorragia, eritrócitos e leucócitos estarão supostamente presentes neste líquido numa proporção similar a do sangue periférico. Qualquer mudança na contagem de leucócitos no líquido pode ser teoricamente detectada através do IC, em inglês: *cell index* (26).

O uso do IC pode ser uma ferramenta importante no diagnóstico de ventriculites. Seu cálculo é feito da seguinte forma: razão entre leucócitos do líquido e hemácias do líquido dividida pela razão entre leucócitos no soro e hemácias no soro. A figura 1 ilustra o cálculo do IC (26):

$$\text{IC} = \frac{\text{leucócitos (líquor) / eritrócitos (líquor)}}{\text{leucócitos (sangue) / eritrócitos (sangue)}}$$

Fig. 1: fórmula para cálculo do IC

O valor suposto como “normal” do IC seria de 1, sujeito a flutuações pelo processo fisiológico de retirada de hemácias no líquido pela imigração de leucócitos e com difícil determinação de um ponto de corte (5). A distribuição de leucócitos e hemácias no sangue e no líquido seria equânime na ausência de inflamação sistêmica ou no epêndima (13). Um aumento no IC maior que cinco vezes é altamente preditivo de ventriculite relacionada a DVE (13). Numa séria histórica, o aumento do IC precedeu o diagnóstico por métodos convencionais em 3 dias, em média (7).

### 3. Referências da Revisão da Literatura

1. Dos Santos SC, Fortes Lima TT, Lunardi LW, Stefani MA. External ventricular drain-related infection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World neurosurgery*. 2016. Epub 2016/12/28.
2. Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *The Journal of infection*. 2013;66(5):424-31. Epub 2013/01/15.
3. Santos SCd. Fatores de risco para infecção relacionada à drenagem ventricular externa nas hemorragias cerebrais espontâneas em adultos. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
4. Kubilay Z, Amini S, Fauerbach LL, Archibald L, Friedman WA, Layon AJ. Decreasing ventricular infections through the use of a ventriculostomy placement bundle: experience at a single institution. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(3):514-20. Epub 2012/12/25.
5. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of neurology*. 2008;255(11):1617-24. Epub 2009/01/22.
6. Camacho EF, Boszczowski I, Freire MP, Pinto FC, Guimaraes T, Teixeira MJ, et al. Impact of an educational intervention implanted in a neurological intensive care unit on rates of infection related to external ventricular drains. *PloS one*. 2013;8(2):e50708. Epub 2013/02/08.
7. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Current opinion in critical care*. 2010;16(2):117-22. Epub 2010/03/23.
8. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *The Journal of hospital infection*. 2015;89(4):281-6. Epub 2015/02/18.
9. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. ed. 2 volumes p.
10. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, van Heerden PV. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *Journal of neurosurgery*. 2011;115(5):1040-6. Epub 2011/08/02.
11. Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N. External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. *Critical care medicine*. 2015;43(8):1630-7. Epub 2015/04/14.
12. Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices. *Expert review of anti-infective therapy*. 2016:1-15. Epub 2016/12/03.
13. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocritical care*. 2009;10(3):363-7. Epub 2008/11/05.
14. Scheithauer S, Burgel U, Ryang YM, Haase G, Schiefer J, Koch S, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(12):1381-5. Epub 2009/03/19.
15. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(2):146-54. Epub 2010/01/15.

16. CDC. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2013. p. Chapter 17: p. 1-60.
17. Anvisa. CIRURGIAS COM IMPLANTES/PRÓTESES: Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde. 2011.
18. Mounier R, Lobo D, Cook F, Fratani A, Attias A, Martin M, et al. Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta neurochirurgica*. 2015;157(12):2209-17; discussion 17. Epub 2015/09/14.
19. Munoz-Gomez S, Wirkowski E, Cunha BA. Post craniotomy extra-ventricular drain (EVD) associated nosocomial meningitis: CSF diagnostic criteria. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2015;44(2):158-60. Epub 2015/02/11.
20. Mitchell BC. Imaging of intracranial infectious diseases in adults. *Applied Radiology*. 2014:6-15.
21. Flint AC, Rao VA, Renda NC, Faigeles BS, Lasman TE, Sheridan W. A simple protocol to prevent external ventricular drain infections. *Neurosurgery*. 2013;72(6):993-9; discussion 9. Epub 2013/03/08.
22. Flint AC, Toossi S, Chan SL, Rao VA, Sheridan W. A simple infection control protocol durably reduces external ventricular drain infections to near-zero levels. *World neurosurgery*. 2016. Epub 2016/12/26.
23. Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, et al. Bundle of measures for external cerebral ventricular drainage-associated ventriculitis. *Critical care medicine*. 2014;42(1):66-73. Epub 2013/08/29.
24. Atkinson RA, Fikrey L, Vail A, Patel HC. Silver-impregnated external-ventricular-drain-related cerebrospinal fluid infections: a meta-analysis. *The Journal of hospital infection*. 2016;92(3):263-72. Epub 2015/11/26.
25. Leverstein-van Hall MA, Hopmans TE, van der Sprenkel JW, Blok HE, van der Mark WA, Hanlo PW, et al. A bundle approach to reduce the incidence of external ventricular and lumbar drain-related infections. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(2):345-53. Epub 2009/08/04.
26. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index--a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta neurochirurgica*. 2004;146(5):477-81. Epub 2004/05/01.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 GERAL**

Determinar a sensibilidade do índice de celularidade (IC) para diagnóstico de meningites/ventriculites relacionadas a derivação ventricular externa (DVE) num hospital de trauma no sul do Brasil.

### **4.2 ESPECÍFICOS**

- Comparar os critérios diagnósticos atuais, adaptados da recomendação do CDC, com o uso do IC.
- Determinar especificidade do IC.
- Determinar qual o melhor ponto de corte para o IC.
- Avaliar o uso do IC para acompanhamento do tratamento.

## 5. Artigo Original (em Português)

### Uso do índice de celularidade no diagnóstico de meningites e ventriculites associadas a derivação ventricular externa

#### Resumo

O uso de Derivação Ventricular Externa (DVE) é necessário para o tratamento de muitas doenças, como Traumatismo Cranioencefálico (TCE) e Hemorragia Subaracnoide (HSA). As meningites e ventriculites são complicações frequentes desse uso. Neste trabalho buscamos determinar sensibilidade, especificidade e ponto de corte para o Índice de Celularidade (IC) em pacientes com TCE, HSA e acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh). Nossa população de estudo foi composta por pacientes com diferentes doenças de base e poucos resultados de cultura de líquido positiva. Para diagnóstico das infecções foram utilizados os critérios do CDC. A análise global do IC mostrou uma área sob a curva de 0,982. O ponto de corte geral do IC com o valor de 2,9 tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 92,9%. Nos pacientes com HSA obtivemos uma área sob a curva de 1,0 com o IC de 2,7. A sensibilidade e especificidade foram de 100%. Também foi analisada a variação relativa do IC. Para esta análise, a área sob a curva foi de 0,882 e um aumento de 4,33 vezes no IC demonstrou ser indicativo de infecção ( $p= 0,002$ ), dados estes semelhantes aos da literatura. Também foi feito Heatmap do IC, mostrando que ele dificilmente volta ao normal em pacientes com meningite, mesmo após o tratamento. Logo, o IC mostrou-se valioso para diagnóstico de infecção e inadequado para o acompanhamento do tratamento. Esperamos utilizar em nossa instituição o novo ponto de corte proposto por este trabalho com o intuito de melhorar desfechos clínicos.

**Palavras-Chaves:** Traumatismos Craniocerebrais. Hemorragia cerebral. Ventriculite Cerebral. Meningite. Ventriculostomia. Diagnóstico.

#### INTRODUÇÃO

A Derivação Ventricular Externa (DVE) pode ser necessária para controle de hidrocefalia e monitorização de pressão intracraniana (PIC) de muitas doenças, como traumatismo crânio encefálico (1), acidente vascular cerebral hemorrágico (AVChs) e hemorragia subaracnoide (HSA) (2).



Entre as complicações relacionadas ao uso de DVE estão as meningites e ventriculites. A incidência dessas infecções pode variar de 5% a 20%, com consequências graves como diminuição de capacidade intelectual e óbito (3). A ocorrência de hemorragia nos ventrículos cerebrais dificulta o diagnóstico destas infecções por acrescentar fatores de confusão, como aumento de celularidade e diminuição de glicorraquia (4).

Fatores de risco para infecção em DVE incluem duração do uso do cateter, HSA (especialmente com hemorragia intraventricular), trauma craniano penetrante e fratura craniana aberta, fratura de base de crânio com fístula liquórica, além de outros procedimentos neurocirúrgicos (2).

Medidas para evitar infecção em DVE estão descritas na literatura, como profilaxia cirúrgica com antimicrobianos, cateteres revestidos com antimicrobianos, cuidados para inserção asséptica e na manipulação do cateter, com resultados animadores (1). A educação da equipe assistencial quanto aos cuidados necessários, incluindo higienização de mãos, é medida eficaz para diminuir infecções (5). Coleta de líquido apenas quando clinicamente necessária é medida protetora quanto a infecção de DVE (6).

Estabelecer um diagnóstico rápido, preciso e de baixo custo frente aos métodos atuais pode levar a um início do tratamento mais precoce e com melhor resultado. Outro benefício é um diagnóstico mais específico e com uso racional dos antimicrobianos.

Nosso objetivo é determinar qual a sensibilidade e especificidade do Índice de Celularidade (IC) frente aos critérios atuais de diagnóstico de meningite/ventriculite relacionada ao uso de Derivação Ventricular Externa (DVE) pós TCE, além de

estabelecer o *cutoff* mais adequado para nossa realidade. Também investigamos o uso do IC para acompanhar o tratamento dessas infecções.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi conduzido entre Janeiro 2015 e Dezembro 2016. Foram acompanhados pacientes atendidos no Hospital Cristo Redentor, um hospital de trauma no Sul do Brasil. Este hospital é referência no tratamento de pacientes com TCE, tumores cerebrais e hemorragia intracraniana (HC) e conta com 250 leitos e uma unidade de tratamento intensivo (UTI) com 29 leitos.

Para manter homogênea a amostra, os casos foram restritos a pacientes com TCE e HC, principalmente HSA e AVCh. Para este estudo foram selecionados pacientes adultos, em uso de DVE, com coleta de líquido e hemograma. A partir dos resultados desses exames foi calculado o índice de celularidade para buscar um diagnóstico de meningite/ventriculite mais precoce e específico.

O IC foi calculado da seguinte forma: razão entre leucócitos do líquido e hemácias do líquido dividida pela razão entre leucócitos no soro e hemácias no soro (7).

Além do cálculo do IC, foi avaliado o tempo desde a colocação da DVE até a suspeita de meningite (tempo de DVE) e o tempo total de permanência da DVE (duração da DVE), além da ocorrência de troca de DVE durante a internação. Também foram coletados dados demográficos dos pacientes, como sexo e idade. Todos os pacientes utilizaram profilaxia cirúrgica com antimicrobianos, conforme protocolo do hospital para a colocação da DVE, que compreende o uso de cefazolina.

Para o diagnóstico de meningite/ventriculite foram utilizados os critérios do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) (8), semelhantes aos recomendados pela ANVISA (9). Uso de lactato como parâmetro para meningite hospitalar também já foi descrito na literatura e foi incluído na avaliação dos pacientes. O ponto de corte do lactato utilizado foi de 4,0 mmol/litro (10). Estes critérios foram aplicados pelo infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, conforme rotina do hospital.

Este foi um estudo de coorte prospectivo. Os pacientes foram acompanhados por até 30 dias após a suspeita de meningite. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital sob número 14191.

Na análise dos resultados foi utilizado o SPSS versão 19. Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o programa GPower, versão 3.1.9.2. O programa MatLab foi usado para gerar o Heatmap após transformação logarítmica dos resultados do IC. As variáveis categóricas foram comparadas por chi-quadrado e as variáveis contínuas foram comparadas por teste T. Foram considerados estatisticamente significativos resultados com  $p \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Os dados demográficos podem ser encontrados na tabela 1. O trabalho compreendeu 34 pacientes, 17 (50%) do sexo masculino. A média de idade do grupo sem meningite foi de 54,07 anos (desvio padrão de 10,92 anos) e a do grupo com meningite foi de 51,70 anos (desvio padrão 11,74 anos). A doença de base mais prevalente foi HSA (58,8%), seguida por TCE (23,6%) e AVCh (17,6%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para estas variáveis.

Tabela 1. Dados Demográficos

Variável		Sem meningite (n= 14)	Com meningite (n=20)	p-valor
Sexo	Feminino	10 (71,4)	7 (35,0)	0,081
	Masculino	4 (28,6)	13 (65,0)	
Doença de base	Hemorragia subaracnoide	6 (42,9)	14 (70,0)	0,256
	AVC hemorrágico	3 (21,4)	3 (15,0)	
	TCE	5 (35,7)	3 (15,0)	
Troca DVE	Sim	2 (16,7)	5 (25,0)	0,683
	Não	10 (83,3)	15 (75,0)	
Desfecho	Alta	7 (50,0)	14 (70,0)	0,411
	Óbito	7 (50,0)	6 (30,0)	
Idade	em anos	54,07 (10,92)	51,70 (11,74)	0,555
Tempo de DVE	em dias	8 (2,59)	7,2 (2,56)	0,402
Duração de DVE	em dias	10,42 (5,48)	11,50 (4,63)	0,554

O tempo médio entre a colocação da DVE e o dia 0 (momento em que houve a suspeita de meningite/ventriculite) foi de 8 dias no grupo com meningite e 7,2 dias no grupo sem meningite. A duração média da DVE foi de 10,42 dias (DP 5,48 dias) dias no grupo sem meningite e de 11,50 dias (DP 4,63 dias) no grupo com meningite. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para essas duas variáveis, bem como na frequência de troca da DVE.

A análise global do IC, considerando todas as doenças de base, mostrou uma área sob a curva de 0,982, significativamente diferente da curva com 0,5 de área (Figura 1). O ponto de corte geral do IC com o valor de 2,9 tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 92,9%, enquanto o ponto de corte do IC de 1,04 (próximo ao suposto como normal pela literatura) tem sensibilidade de 100% e especificidade de 14,3%.

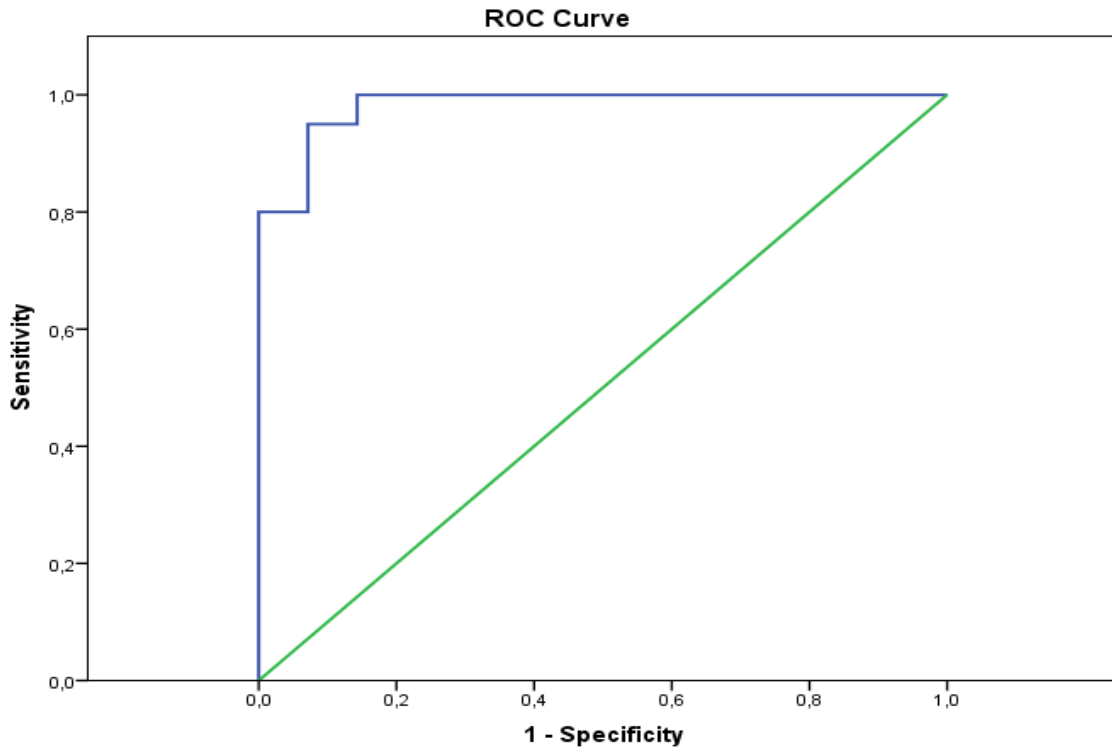


Figura 1. Curva ROC do IC geral com ponto de corte 2,9

Foram analisados subgrupos conforme doença de base. Nos pacientes com HSA obtivemos uma área sob a curva de 1,0 com o IC de 2,7 (estatisticamente significativa com  $p$ -valor de 0,001). Nestes pacientes, o ponto de corte do IC de 2,7 apresenta 100% de sensibilidade e 100% de especificidade.

Nos pacientes com AVCh a área sob a curva foi de 1,0. Entretanto, como houve um pequeno número de indivíduos, somente 3 em cada categoria, esse resultado deve ser observado com cautela, pois o valor  $p$  é bem próximo do limiar de significância: 0,0495. O melhor ponto de corte para o índice de celularidade neste subgrupo foi de 4,6.

Analisando os pacientes que tiveram TCE, a área sob a curva de 0,8 não foi estatisticamente diferente da curva com área de 0,5 (valor  $p$  de 0,101). Esta análise não apresentou um bom resultado provavelmente pelo pequeno número de indivíduos,

não sendo adequada para tirarmos conclusões sobre esta patologia. Não foi possível calcular sensibilidade e especificidade porque a curva não foi significativa.

Analisamos também a variação relativa do IC global, além do seu valor absoluto e pontos de corte. Foram analisados os pacientes que apresentaram alguma medida do IC anterior ao dia 0, envolvendo todas as doenças de base. O cálculo foi realizado do seguinte modo: primeira medida do IC menos o IC no dia 0, esse resultado dividido pelo IC do dia 0. O objetivo deste cálculo foi observar qual o papel do aumento proporcional de IC no diagnóstico, ou seja, avaliar a variação relativa do IC.

O resultado da análise da variação relativa do IC foi uma área sob a curva de 0,882 sendo estatisticamente diferente da área 0,5 ( $p=0,002$ ). Um aumento de 4,33 vezes no IC entre a primeira medição e a medição do dia 0 tem uma sensibilidade de 82,4% (IC 41,8 - 93,0) e 87,5% (IC 3,8 - 97,61) de especificidade. Os intervalos de confiança são grandes pelo pequeno número de pacientes com informações disponíveis para análise.

Foi realizada uma análise dos resultados do IC em escala logarítmica na forma de um Heatmap. Percebe-se que os pacientes com meningite tem valores de IC mais elevados que os pacientes sem meningite/ventriculite. Vale ressaltar que o IC dificilmente volta ao normal nos pacientes com meningite, mesmo após o tratamento da infecção.

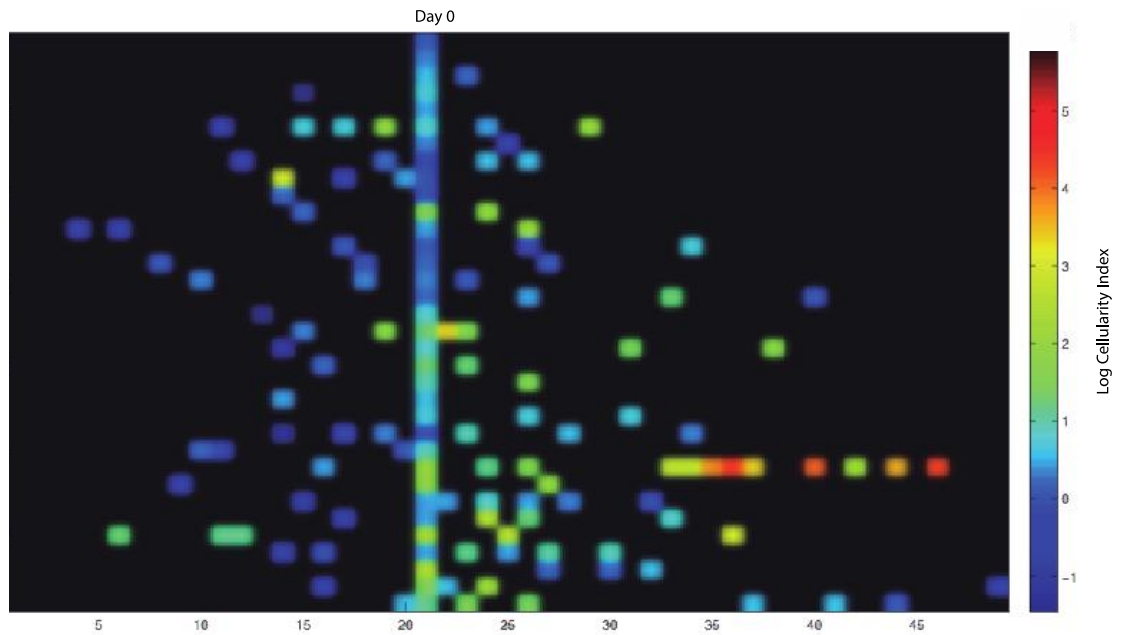


Figura 2. Heatmap do IC em escala logarítmica

Legenda: no eixo y da figura foram representados todos os 34 pacientes. Na metade superior estão os pacientes sem meningite e na metade inferior os com meningite. No eixo x estão representados os dias. Os pontos da figura apresentam os valores do IC em escala logarítmica conforme a escala de cores. O dia zero representa a data da suspeita ou início do tratamento da infecção.

## DISCUSSÃO

O índice de celularidade foi proposto para diagnóstico precoce de ventriculite em pacientes com DVE. A população inicialmente estudada era um pequeno grupo de pacientes com hemorragia intracraniana, nos quais a infecção foi comprovada microbiologicamente, ou seja, com cultura positiva do Líquor (11). Pelo literatura, o valor normal é suposto como 1 (4).

O nosso trabalho mostrou que o IC tem sensibilidade e especificidade gerais adequadas utilizando o ponto de corte geral de 2,9. Na análise dos subgrupos, foi possível determinar um ponto de corte de 2,8 para os pacientes com HSA. Este valor é diferente do descrito na literatura, que supõem o valor de 1 como normal (4).

Nossa população foi composta por pacientes com diferentes doenças de base e com um pequeno número de culturas positivas no líquido: seis pacientes de um total de 34 tiveram culturas de líquido positivas (17,6%). Todos os pacientes foram avaliados conforme os critérios ampliados do CDC, não apenas os pacientes que apresentaram cultura do líquido positiva (8). Isto poderia explicar porque nosso trabalho encontrou um ponto de corte diferente.

A variação relativa do IC de 4,33 vezes também foi útil na nossa realidade e semelhante à descrita na literatura, que considera um aumento de cinco vezes no IC como sugestivo de infecção (4, 12).

A análise do Heatmap (fig 1), junto com os demais resultados da curva ROC, nos permitiu concluir que o IC é bastante útil para diagnóstico de meningite/ventriculite. Na nossa análise, o IC não foi adequado para acompanhar a resposta ao tratamento, pois raramente volta ao valor de base, mesmo após o tratamento da infecção.

O diagnóstico de meningite/ventriculite é bastante desafiador (3) e os critérios do CDC podem ser difíceis de aplicar. Na nossa realidade, as culturas de líquido raramente são positivas. Além disso, a mera presença de bactérias que podem ser comensais da pele, como estafilococos coagulase negativos, sem outras alterações líquóricas sugestivas de infecção, nem sempre é sinônimo de ventriculite (2, 3).

O tratamento de meningites e ventriculites relacionadas a DVE representa um desafio crescente, principalmente com o aumento das bactérias Gram negativas multirresistentes, como *Acinetobacter baumannii* e Enterobacterias resistentes a carbapenêmicos. Há poucos antimicrobianos disponíveis para enfrentar estas infecções e com consideráveis efeitos adversos, muitas vezes limitando o seu uso e



dificultando o tratamento (3). Este fato demonstra a importância de um diagnóstico específico e precoce dessas infecções.

A presença de sangue altera os parâmetros de celularidade e bioquímicos do líquido, dificultando a sua interpretação. O IC ajudaria a diferenciar essa resposta fisiológica da provocada por infecção bacteriana, auxiliando no diagnóstico. Resultados acima do ponto de corte do IC indicariam o início do tratamento antimicrobiano, enquanto resultados abaixo sugeririam continuar a investigação, diminuindo custos e racionalizando uso de antibióticos.

Ferramentas que permitam um diagnóstico rápido, específico e de baixo custo para estas infecções são extremamente importantes no quadro atual.

## **CONCLUSÃO**

Este trabalho permitiu determinar pontos de corte absolutos e relativos para o IC em pacientes com DVE, especialmente naqueles que tiveram HSA. Novos estudos com maior número de pacientes são necessários para definir parâmetros do IC para pacientes com TCE. O IC se mostrou adequado para diagnóstico de infecção relacionada a DVE, mas não para acompanhar o seu tratamento.

Através da aplicação prospectiva do ponto de corte do IC de 2,8 em pacientes com HSA, esperamos melhorar os desfechos clínicos e racionalizar o uso de antimicrobianos, além de diminuir tempo de internação e custos.

Estudos prospectivos futuros poderão validar o ponto de corte 2,8 como indicativo de infecção, permitindo reconhecê-la precocemente e com diagnóstico mais específico.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital Cristo Redentor pelo suporte para esta pesquisa.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Este trabalho foi realizado com recursos próprios dos autores.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## **REFERÊNCIAS**

1. Flint AC, Rao VA, Renda NC, Faigeles BS, Lasman TE, Sheridan W. A simple protocol to prevent external ventricular drain infections. *Neurosurgery*. 2013;72(6):993-9; discussion 9. Epub 2013/03/08.
2. Dos Santos SC, Fortes Lima TT, Lunardi LW, Stefani MA. External ventricular drain-related infection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World neurosurgery*. 2016. Epub 2016/12/28.
3. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *The Journal of hospital infection*. 2015;89(4):281-6. Epub 2015/02/18.
4. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of neurology*. 2008;255(11):1617-24. Epub 2009/01/22.

5. Camacho EF, Boszczowski I, Freire MP, Pinto FC, Guimaraes T, Teixeira MJ, et al. Impact of an educational intervention implanted in a neurological intensive care unit on rates of infection related to external ventricular drains. *PloS one*. 2013;8(2):e50708. Epub 2013/02/08.
6. Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, et al. Bundle of measures for external cerebral ventricular drainage-associated ventriculitis. *Critical care medicine*. 2014;42(1):66-73. Epub 2013/08/29.
7. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Current opinion in critical care*. 2010;16(2):117-22. Epub 2010/03/23.
8. CDC. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2013. p. Chapter 17: p. 1-60.
9. Anvisa. CIRURGIAS COM IMPLANTES/PRÓTESES: Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde. 2011.
10. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(2):146-54. Epub 2010/01/15.
11. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index--a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta neurochirurgica*. 2004;146(5):477-81. Epub 2004/05/01.
12. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocritical care*. 2009;10(3):363-7. Epub 2008/11/05.

## USE OF THE CELL INDEX IN THE DIAGNOSIS OF MENINGITIS AND VENTRICULITIS ASSOCIATED WITH EXTERNAL VENTRICULAR DRAINS

### ABSTRACT

The use of an external ventricular drain (EVD) is required for the treatment of many diseases, such as traumatic brain injury (TBI) and subarachnoid hemorrhage (SAH). Meningitis and ventriculitis are frequent complications arising from the use of EVD therapy. This study aimed to determine the sensitivity, specificity, and cutoff point for cellularity index (CI) in patients with TBI, SAH, and hemorrhagic stroke. Our study population consisted of patients with different underlying diseases and few culture-positive CSF samples. The diagnosis of infections was based on CDC criteria. Overall CI analysis showed an area under the curve (AUC) of 0.982. The cutoff of 2.9 for overall CI provided a sensitivity of 95% and a specificity of 92.9%. In patients with SAH, the AUC was 1.0 for a CI of 2.7; furthermore, sensitivity and specificity were 100%. The relative variation of the CI was also assessed. This analysis revealed an AUC of 0.882, and a 4.33-fold increase was found to be indicative of infection ( $p=0.002$ ), findings similar to those of the literature. Additionally, a heatmap analysis demonstrated that the CI is unlike to return to normal in patients with meningitis, even after treatment. Therefore, this index showed to be valuable for the diagnosis of infection, but was inadequate for monitoring treatment. We hope to use the new cutoff point proposed by this study in our institution to improve patient clinical outcomes.

**Keywords: Craniocerebral Trauma. Cerebral Hemorrhage. Cerebral Ventriculitis. Meningitis. Ventriculostomy. Diagnosis.**

### INTRODUCTION

The use of an external ventricular drain (EVD) may be required to control hydrocephalus and monitor intracranial pressure (ICP) in many diseases, such as traumatic brain injury (TBI) (1), hemorrhagic stroke (HS) and subarachnoid hemorrhage (SAH) (2).

Complications related to the use of EVD include meningitis and ventriculitis. The incidence of these infections may vary from 5% to 20%, with severe consequences, such as reduced intellectual capacity and death (3). The occurrence of

hemorrhage in cerebral ventricles makes it difficult to diagnose these infections, because hemorrhage leads to additional confounding factors, e.g., increased cellularity and reduced cerebrospinal fluid (CSF) glucose concentration (4).

Risk factors for EVD infection include duration of catheter use, SAH (especially intraventricular hemorrhage), penetrating brain injury and open brain injury, basilar skull fracture with CSF leak, and other neurosurgical procedures (2).

Measures to avoid EVD infection are described in the literature, such as surgical prophylaxis with antimicrobials, catheters coated with antimicrobials, careful aseptic insertion and manipulation of catheter, showing encouraging results (1). The education of the healthcare team with regard to the required care measures, including hand hygiene, has also been found effective in reducing infections (5). CSF collected only when clinically required is also a protective measure against EVD infection (6).

The establishment of a more rapid, more accurate, and less expensive diagnostic methods compared to current methods may lead to an earlier and more successful treatment, as well as a more specific diagnosis and the rational use of antimicrobials.

Our objective was to determine the cell index (CI) sensitivity and specificity versus current diagnostic criteria for EVD-related meningitis/ventriculitis after TBI and to establish the most adequate cutoff points for our reality. We also investigated the use of the CI to monitor the treatment of these infections.

## MATERIALS AND METHODS

This study followed patients treated at Hospital Cristo Redentor, a trauma hospital in southern Brazil, from January 2015 to December 2016. This is a reference hospital for the treatment of patients with TBI, cerebral tumors, and intracranial hemorrhage. Its facilities include 250 beds and a 29-bed intensive care unit (ICU).

To ensure sample homogeneity, only cases of TBI and intracranial hemorrhage, especially SAH and HS, were selected. This study included adult patients using EVD with available results for CSF collection and complete blood count. Based on these results, we calculated the CI to obtain an earlier and more specific diagnosis of meningitis/ventriculitis.

The CI was calculated as follows: ratio between white blood cell (WBC) count and red blood cell (RBC) count in the CSF divided by the ratio between serum WBC count and serum RBC count (7).

In addition to calculating the CI, we also assessed the time elapsed from EVD placement until suspected meningitis (time from EVD insertion until suspected meningitis/ventriculitis, i.e., time until suspected infection) and total EVD time (duration of EVD placement), as well as need for changing the EVD. Patients' demographic data, such as sex and age, were also collected. All patients received surgical prophylaxis with antimicrobial agents, according to the hospital protocol for EVD placement, which comprises the use of cefazolin.

Meningitis/ventriculitis were diagnosed using criteria from the Centers of Disease Control and Prevention (CDC) (8), similar to those recommended by the Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) (9). The use of lactate as a parameter for the diagnosis nosocomial meningitis has also already been described in literature and was included in patients' assessment. The lactate cutoff point used in this study was 4.0 mmol/l (10). These

criteria were adopted by the infectious disease specialist in the Hospital Infection Control Service, according to hospital routine.

Since this was a prospective cohort study, patients were followed for up to 30 days after suspected meningitis. The present study was approved by the hospital's Research Ethics Committee with protocol no. 14191.

Results were assessed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 19. Sample size was calculated using the GPower software, version 3.1.9.2. The MatLab software was used to generate a Heatmap after logarithmic transformation of CI results. Categorical variables were compared using the chi-square test, and continuous variables were compared using the t test. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

Demographic data are shown in table 1. This study included 34 patients, 17 (50%) of which were male. The mean age was 54.07 years (standard deviation [SD], 10.92 years) in the non-meningitis group and 51.70 years in the meningitis group (SD, 11.74 years). The most prevalent underlying disease was SAH (58.8%), followed by TBI (23.6%) and HS (17.6%). There was no significant difference between the groups with regard to these variables.

Table 1. Patients' demographic data

Variable		Non-meningitis group (n=14)	Meningitis group (n=20)	p-value
Sex	Female	10 (71.4)	7 (35.0)	0.081
	Male	4 (28.6)	13 (65.0)	

	Subarachnoid hemorrhage	6 (42.9)	14 (70.0)	
Underlying disease	Hemorrhagic stroke	3 (21.4)	3 (15.0)	0.256
	Traumatic brain injury	5 (35.7)	3 (15.0)	
Need for changing EVD catheters	Yes	2 (16.7)	5 (25.0)	0.683
	No	10 (83.3)	15 (75.0)	
Outcome	High	7 (50.0)	14 (70.0)	0.411
	Death	7 (50.0)	6 (30.0)	
Age in years		54.07 (10.92)	51.70 (11.74)	0.555
Time from EVD insertion until suspected meningitis/ventriculitis in days		8 (2.59)	7.2 (2.56)	0.402
Duration of EVD placement in days		10.42 (5.48)	11.50 (4.63)	0.554

The mean time between EVD placement and day 0 (when meningitis/ventriculitis was first suspected) was 8 days in the meningitis group and 7.2 days in the non-meningitis group. The mean duration of EVD placement was 10.42 days (SD, 5.48 days) in the non-meningitis group and 11.50 days (SD, 4.63 days) in the meningitis group. There was no significant difference between the groups with regard to these two variables and to the need for changing EVD catheters.

An receiver operating characteristic (ROC) analysis of the overall CI, considering all underlying diseases, showed an area under the curve (AUC) of 0.982, which was significantly different from 0.5 (Figure 1). A CI cutoff point of 2.9 provided a sensitivity of 95% and specificity of 92.9%, whereas a cutoff point of 1.04 (closer to that assumed as normal in the literature) provided a sensitivity of 100% and a specificity of 14.3%.



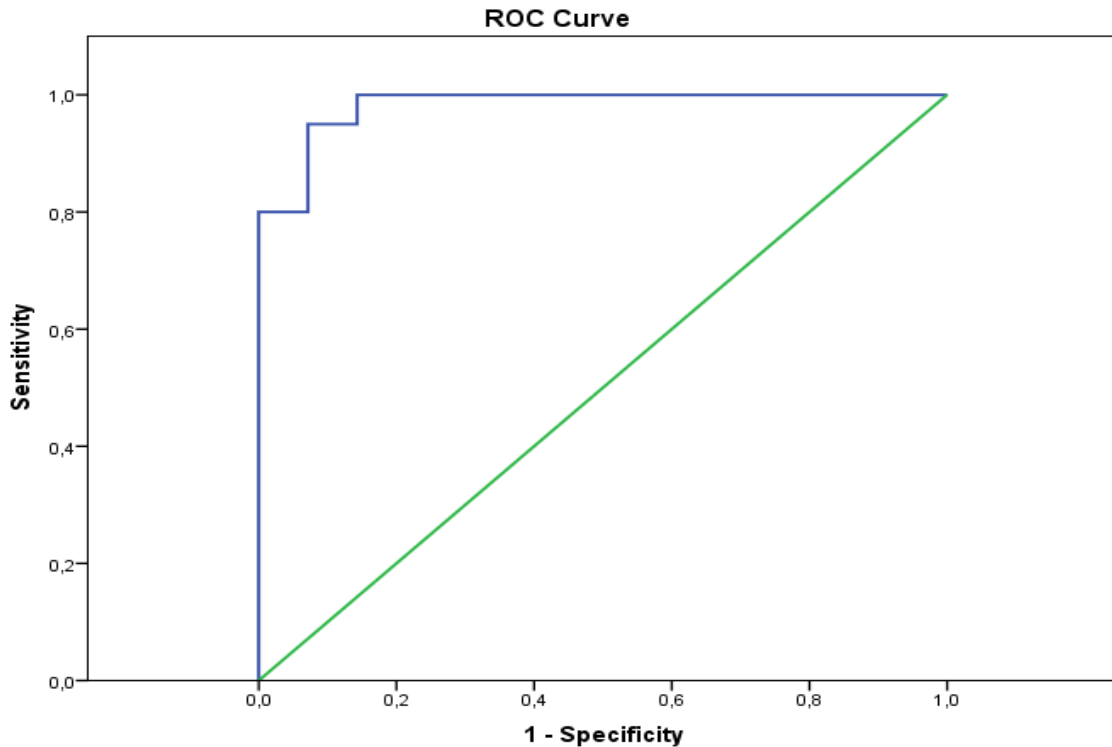


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve for overall CI with a cutoff point of 2.9.

A further subgroup analysis was performed with the patients divided according to underlying disease. In patients with SAH, the AUC was 1.0 for a CI of 2.7 (statistically significant with a p-value of 0.001). In these patients, a cutoff point of 2.7 provided a sensitivity of 100% and a specificity of 100%.

In patients with HS, the AUC was 1.0. However, due to the small number of individuals (only three in each subgroup), this result should be interpreted with caution, because the p-value is very close to the threshold of statistical significance: 0.0495. The best CI cutoff point in this subgroup was 4.6.

The AUC for TBI patients was 0.8, which was not statistically different from an AUC of 0.5 ( $p=0.101$ ). The poor results obtained in this analysis may be explained by the small number of individuals in this subgroup, and thus cannot be used to draw

conclusions about those patients. We could not calculate sensitivity and specificity because of the lack of statistical significance for the AUC.

We also analyzed the relative variation of the overall CI, its absolute values, and its cutoff points. Relative variation was assessed in patients who had their CI measured at some point before day 0, considering all underlying diseases, and was calculated as follows: first, CI on day 0 was subtracted from baseline CI; then, the result of this subtraction was divided by the CI on day 0. The aim of this calculation was to observe the role of the proportional increase in the CI in the diagnosis of meningitis, i.e., to evaluate the relative variation of the CI.

The analysis of relative variation of the CI resulted in an AUC of 0.882, which was statistically different from an AUC of 0.5 ( $p=0.002$ ). A 4.33-fold increase in the CI from baseline to day 0 had a sensitivity of 82.4% (95% confidence interval, 41.8-93.0) and a specificity of 87.5% (95% confidence interval, 3.8-97.61). Confidence intervals are large due to small number of patients with available information for analysis.

Results for the CI were analyzed on a logarithmic scale using a Heatmap, revealing that patients with meningitis had a higher CI compared to those without meningitis/ventriculitis. It is worth noting that the CI is unlikely to return to normal in patients with meningitis, even after treatment.

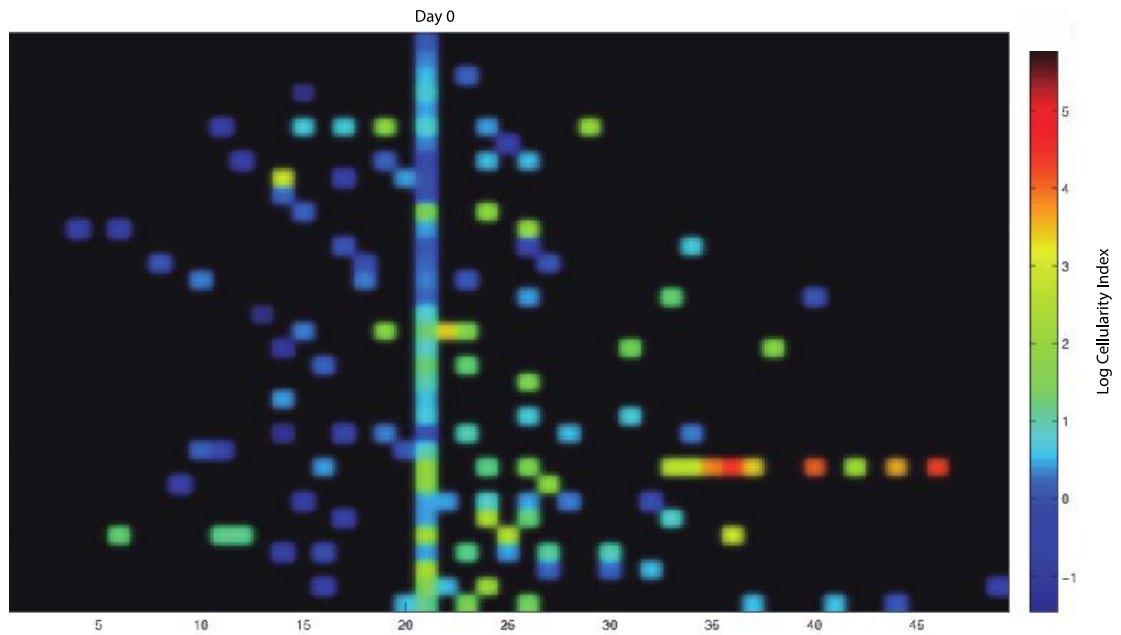


Figure 2. Heatmap for the cellularity index (CI) on a logarithmic scale

Legend: the y-axis in the figure shows all the 34 patients. The upper and lower halves of the axis display patients with and without meningitis, respectively. The x-axis shows the days after external ventricular drain placement. The points in the figure represent CI values on a logarithmic color scale. Day 0 represents the date when meningitis was firstly suspected or when treatment was started.

## DISCUSSION

In the present study, we proposed to use the CI for the early diagnosis of ventriculitis in patients with EVD. The study population initially consisted of a small group of patients with intracranial hemorrhage and microbiologically confirmed infection, i.e., with culture-positive CSF samples (11). According to the literature, the normal value for the CI is assumed to be 1 (4).

Our study showed that the CI has an adequate overall sensitivity and specificity using an overall cutoff point of 2.9. Subgroup analysis revealed a cutoff point of 2.8 for patients with SAH. This value is different from that described in the literature, which assumes a normal value of 1 (4).

Our study population consisted of patients with different underlying diseases and a small number of culture-positive CSF samples. Expanded CDC criteria were used to assess all patients, not only those with culture-positive CSF samples (8). This may explain why our study found a different cutoff point.

The relative variation in the CI, corresponding to a 4.33-fold increase, was also helpful for the diagnosis of meningitis in our reality and was similar to that described in the literature, which considers a five-fold increase in the CI as suggestive of infection (4, 12).

Heatmap analysis (fig. 2), along with the other results for the ROC curve, led us to conclude that the CI is very helpful to diagnose meningitis/ventriculitis. However, according to our analysis, the CI was not adequate to monitor treatment response, because it rarely returns to baseline values, even after treatment for the infection.

The diagnosis of meningitis/ventriculitis is very challenging (3), and CDC criteria may be difficult to apply. In our reality, CSF cultures are rarely positive. Furthermore, the mere presence of skin-eating bacteria, such as coagulase negative staphylococci, with no other CSF changes suggestive of infection is not always an indicator of ventriculitis (2, 3).

The treatment of EVD-related meningitis and ventriculitis represents a growing challenge, especially with the increase in the prevalence of multi-resistant Gram-negative bacteria, such as *Acinetobacter baumannii* and carbapenem-resistant enterobacteria. The few antimicrobial agents available to fight against these infections have considerable adverse effects, which often limits their use and make treatment difficult (3). This shows the importance of the specific and early diagnosis of these infections.

The presence of blood changes CSF cellularity and biochemical parameters and makes it difficult to interpret these parameters. The CI would help to differentiate this physiological response from those caused by bacterial infections, thus assisting in their diagnosis. A CI above cutoff points would be an indication for starting antimicrobial treatment, whereas a CI below cutoff points would suggest that investigation should continue. These criteria would reduce costs and rationalize the use of antibiotics.

Tools providing a rapid, specific, and low cost diagnosis of these infections are extremely important in the current scenario.

## CONCLUSION

This study achieved to determine the absolute and relative cutoff points for CI in patients with EVD, especially in those who experienced a SAH. Further studies with larger samples are necessary to define CI parameters for TBI patients. The CI showed to be adequate for the diagnosis of EVD-related infection but not for monitoring its treatment.

We expect that the prospective use of the CI cutoff point of 2.8 in patients with SAH will improve their clinical outcomes and rationalize the use of antimicrobial agents, in addition to reducing length of hospital stay and costs.

Future prospective studies will be able to validate the cutoff point of 2.8 as an indicator of infection, thus allowing for early recognition and a more specific diagnosis.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Hospital Cristo Redentor for support for this research.

## FUNDING SOURCES

None.

## CONFLICT OF INTEREST

None declared.

## REFERENCES

1. Flint AC, Rao VA, Renda NC, Faigeles BS, Lasman TE, Sheridan W. A simple protocol to prevent external ventricular drain infections. *Neurosurgery*. 2013;72(6):993-9; discussion 9. Epub 2013/03/08.
2. Dos Santos SC, Fortes Lima TT, Lunardi LW, Stefani MA. External ventricular drain-related infection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World neurosurgery*. 2016. Epub 2016/12/28.
3. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *The Journal of hospital infection*. 2015;89(4):281-6. Epub 2015/02/18.
4. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of neurology*. 2008;255(11):1617-24. Epub 2009/01/22.
5. Camacho EF, Boszczowski I, Freire MP, Pinto FC, Guimaraes T, Teixeira MJ, et al. Impact of an educational intervention implanted in a neurological intensive care unit on rates of infection related to external ventricular drains. *PloS one*. 2013;8(2):e50708. Epub 2013/02/08.
6. Chatzi M, Karvouniaris M, Makris D, Tsimitrea E, Gatos C, Tasiou A, et al. Bundle of measures for external cerebral ventricular drainage-associated ventriculitis. *Critical care medicine*. 2014;42(1):66-73. Epub 2013/08/29.
7. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Current opinion in critical care*. 2010;16(2):117-22. Epub 2010/03/23.
8. CDC. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2013. p. Chapter 17: p. 1-60.
9. Anvisa. CIRURGIAS COM IMPLANTES/PRÓTESES: Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde. 2011.
10. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(2):146-54. Epub 2010/01/15.
11. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index--a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta neurochirurgica*. 2004;146(5):477-81. Epub 2004/05/01.
12. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocritical care*. 2009;10(3):363-7. Epub 2008/11/05.

