

Achados clínicos e microbiológicos das infecções neurocirúrgicas em hospital terciário de ensino da região central de São Paulo

Clinical and microbiological findings of neurosurgical infections in a tertiary teaching hospital in the central region of São Paulo

DOI:10.34119/bjhrv5n3-002

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Adriana Weinfeld Massaia

Pos graduação em CCIH

Instituição: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço: R. Senador Cesar Lacerda Vergueiro 393 ap 136, CEP: 05435-060

E-mail: dri.weinfeld@gmail.com

Mariana Volpe Arnoni

Doutorado em Ciências da Saúde pela FCMSCSP

Instituição: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço: R. Fabia 138, apto 31^a, CEP: 05051-030

E-mail: Mariana.arnoni@santacasasp.org.br

Jose Carlos Esteves Veiga

Prof. Titular-Livre Docente da Disciplina de Neurocirurgia da FCMSCSP

Instituição: Chefe da Disciplina de Neurocirurgia da ISCMSP

Endereço: R. Dona Veridiana, 311

E-mail: jcemveiga@uol.com.br

Cely Barreto

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço: R. Dona Veridiana 147, ap 51, CEP: 01238-010

E-mail: celyspp@gmail.com

Simone Altobello

MBA de Gestão de Saúde e Controle de Infecção Hospitalar

Endereço: R. Rio Branco Paranhos, 07, CEP: 05861-370

E-mail: Simone_altobello@yahoo.com.br

Cassia Eveline Petrizo

MBA de Gestão de Saúde e Controle de Infecção Hospitalar

Instituição: Hospital Municipal Bela Vista

Endereço: R. Raul Brandao 107, ap 3

E-mail: Cassia.nurse1@yahoo.com.br

Eliane Cedano

MBA de Gestão de Saúde e Controle de Infecção Hospitalar
Instituição: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Endereço: R. Crubixa 236, ap 21
E-mail: eliane.cedano@bol.com.br

Silene Pereira Santana

Mestrado em Ciências da Saúde
Instituição: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Endereço: R. Nove de Julho 1233 ap 209, CEP: 08674-230
E-mail: silenepereira@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: 1) Descrever as infecções relacionadas à derivação ventricular externa; 2) Descrever o perfil clínico e microbiológico das infecções em neurocirurgia em um hospital de ensino terciário no centro de SP. Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de infecções em neurocirurgias, durante o período de Janeiro de 2017 a Setembro de 2018, dos pacientes da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Os resultados obtidos foram baseados em análise de prontuário, banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e do laboratório. Resultados: No período de janeiro de 2017 a setembro de 2018, incluímos 81 pacientes, sendo 66 adultos e 15 pediátricos. Nas duas faixas etárias houve predomínio do gênero masculino. A idade média dos adultos foi de 48,2 anos e das crianças foi de 4,8 meses. Segundo a classificação da cirurgia de acordo com o CDC, 72% das cirurgias eram limpas (44 adultos e 14 crianças), 27% (22) eram potencialmente contaminadas (todos em adultos) e a única infectada (1%) era pediátrica. Das 81 ISC, 26 foram relacionadas à DVE. A distribuição dos casos por faixa etária ficou 85% para adultos (95% urgência) e 15% em criança (75% urgência). taxa de ISC de todas as neurocirurgias realizadas no período foi de 6,60, enquanto a taxa de ISC das cirurgias limpas foi de 4,73. A densidade de incidência destas infecções foi de 11,09 por 1000 dve-dia. As ISC foram separadas quanto às suas topografias: 26 (32%) foram ISC tipo órgão/espaco com DVE, 47 (58%) foram ISC tipo órgão/espaco sem DVE e 8 (10%) foram ISC tipo incisional profunda. Obtivemos documentação microbiológica em 41 (51%) dos casos, sendo o líquido cefalorraquidiano (76%) a principal amostra enviada para análise. Em seis (15%) pacientes houve isolamento polimicrobiano. Foram isolados 47 agentes: 53% cocos Gram positivos, 32% Enterobactérias, 13% bacilos Gram negativos não fermentadores e 2% levedura. Conclusão: Após análise dos resultados deste estudo As infecções relacionadas a derivação ventricular externa se caracterizam por predominarem nas cirurgias limpas e de urgência no hospital e período estudado. O tempo de internação hospitalar foi elevado bem como o tempo de permanência da DVE (superior a 56 dias). Tanto a taxa de ISC quanto a densidade de incidência dessas infecções por DVE-dia foram elevadas. A mortalidade das ISC em 30 dias foi de 16%. Porém, separando os casos de pacientes com DVE, obtivemos uma mortalidade atribuída à IAV de 30%. O agente infeccioso mais encontrado foi o Cocco Gram-positivo, em especial, o *Staphylococcus spp.* que se mostrou resistente à metilina.

Palavras-chave: infecção cirúrgica, meningite, neurocirurgia, infecção hospitalar.

ABSTRACT

Objective: 1) To describe the infections related to external ventricular shunt; 2) To describe the clinical and microbiological profile of infections in neurosurgery in a tertiary teaching hospital in central SP. Methods: A retrospective study of the cases of infections in neurosurgeries, during

the period from January 2017 to September 2018, of patients at the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo was performed. The results obtained were based on chart analysis, database of the Hospital Infection Control Service and the laboratory. Results: In the period from January 2017 to September 2018, we included 81 patients, 66 adults and 15 pediatric. In both age groups there was a predominance of male gender. The average age of adults was 48.2 years and of children was 4.8 months. According to the classification of the surgery according to the CDC, 72% of the surgeries were clean (44 adults and 14 children), 27% (22) were potentially contaminated (all in adults) and the only infected (1%) was pediatric. Of the 81 SSI, 26 were related to EVD. The distribution of cases by age group was 85% adult (95% urgent) and 15% child (75% urgent). The SSI rate of all neurosurgeries performed in the period was 6.60, while the SSI rate of clean surgeries was 4.73. The incidence density of these infections was 11.09 per 1000 dve-day. The SSI were separated as to their topographies: 26 (32%) were organ/space type SSI with EVD, 47 (58%) were organ/space type SSI without EVD, and 8 (10%) were deep incisional type SSI. Microbiological documentation was obtained in 41 (51%) of the cases, with cerebrospinal fluid (76%) being the main sample sent for analysis. In six (15%) patients there was polymicrobial isolation. Forty-seven agents were isolated: 53% Gram positive cocci, 32% Enterobacteriaceae, 13% non-fermenting Gram negative bacilli and 2% yeast. Conclusion: After analyzing the results of this study, infections related to the external ventricular shunt are characterized as predominant in clean and emergency surgeries in the hospital and period studied. The length of hospital stay was high as well as the length of LVAD stay (more than 56 days). Both the rate of SSI and the incidence density of these infections per EVD-day were high. The 30-day mortality of SSI was 16%. However, separating the cases of patients with EVD, we obtained a mortality attributed to IAV of 30%. The most commonly found infectious agent was Gram-positive cocci, in particular, *Staphylococcus* spp. which proved to be methicillin resistant.

Keywords: surgical infection, meningitis, neurosurgery, hospital infection.

1 INTRODUÇÃO

1.1 INFECÇÕES EM NEUROCIRURGIA

Pacientes que se submetem a neurocirurgia estão sob alto risco de desenvolver infecção relacionada a assistência a saúde (IRAS). Estas infecções pós-operatórias levam ao aumento da morbidade, mortalidade, custo, readmissões, reoperações, dor, sequelas e tempo prolongado de hospitalização.^(13, 21, 40)

Apesar dos avanços tecnológicos na neurocirurgia e no cuidado pós-operatório, a incidência das IRAS pós-neurocirurgia não reduziu o quanto se esperavam.⁽⁴⁰⁾ As taxas de infecção de sítio cirúrgico (ISC) após craniotomias variam entre 0,5 e 19%, e a média de tempo para esta se manifestar é de 1,5 meses (4 dias a 5 anos). Quanto às cranioplastias, as taxas de ISC variam entre 1 e 26%. Em ambas, os principais agentes são *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase-negativo e bacilos Gram-negativos.^(11, 21)

1) Meningite bacteriana pós-neurocirurgia

A meningite bacteriana pós-neurocirurgia é relativamente incomum, com uma incidência estimada entre 0,3 e 1,5%. No entanto, consiste em um problema significativo devido à sua alta mortalidade. ⁽²⁹⁾

Os agentes etiológicos incluem um amplo espectro de microorganismos que incluem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Apesar de menos comuns, os organismos Gram-negativos apresentam crescentes incidência e importância, principalmente quanto a sua resistência antimicrobiana. ⁽²⁴⁾

2) Infecção em derivação ventricular externa (DVE)

A DVE ou ventriculostomia é um procedimento neurocirúrgico amplamente utilizado com objetivo primário de controlar a pressão do líquido cefalorraquidiano (líquor). Está indicado em lesões traumáticas do Sistema Nervoso Central (SNC), complicações de acidente vascular cerebral, lesões expansivas, fístula liquórica e hidrocefalia aguda.

As taxas de IAV variam na literatura principalmente por causa das diferentes definições. Diversos fatores contribuem para o aumento da incidência de IAV como tempo cirúrgico prolongado, fístula liquórica, tempo prolongado de permanência da DVE, número de coletas de líquido da DVE e infecções sistêmicas concomitantes. ⁽²²⁾

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Descrever as infecções relacionadas à derivação ventricular externa
2. Descrever o perfil clínico e microbiológico das infecções em neurocirurgia em um hospital de ensino terciário no centro de SP

3 MATERIAL E MÉTODO

A Santa Casa de Misericórdia de São Paulo é uma instituição privada filantrópica, localizada na região central da cidade de São Paulo, que presta atendimento pelo Sistema Único de Saúde em nível terciário de atenção à saúde. Apresenta-se como hospital de ensino (acadêmicos e residentes) e de livre demanda em seu pronto-socorro e contabiliza, em média, 10.000 atendimentos/mês nas emergências e 2.000 procedimentos cirúrgicos. Especialmente, é centro de referência para traumas e neurocirurgias, contabilizando 100 procedimentos neurocirúrgicos em média por mês.

As cirurgias neurológicas são realizadas no centro cirúrgico central do Hospital pela equipe da neurocirurgia, composta por 16 médicos assistentes e 15 médicos residentes.

Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de infecções em neurocirurgias, durante o período de Janeiro de 2017 a Setembro de 2018, dos pacientes da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Os resultados obtidos foram baseados em análise de prontuário, banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e do laboratório.

- a) Critérios de inclusão: todos os pacientes que foram submetidos a algum procedimento neurocirúrgico e diagnosticados com infecção de sítio cirúrgico segundo os critérios da ANVISA de 2017 e no período entre Janeiro de 2017 a Setembro de 2018. ⁽²⁾
- b) Critérios de exclusão: foram excluídos os casos de pacientes que apresentaram infecção cirúrgica após terem sido submetidos a procedimentos neurocirúrgicos em outras instituições. Também foram excluídos casos de infecções neurocirúrgicas que não se enquadraram nos critérios da ANVISA 2017. ⁽²⁾

Dos casos incluídos, as variáveis estudadas foram: Idade, sexo, unidade de internação, condição de realização do procedimento (eletivo ou urgência/emergência), tempo de internação hospitalar, tempo de permanência da derivação ventricular externa, letalidade; Taxa global de infecção em neurocirurgia; Taxa de infecção em cirurgias neurocirúrgicas limpas; Taxa de infecção em craniotomias; Densidade de Infecção em derivações ventriculares externas; Intervalo de tempo entre a inserção da DVE e o diagnóstico da infecção e Características microbiológicas dos agentes isolados em infecções neurocirúrgicas

As definições diagnósticas estão de acordo com os critérios da ANVISA de 2017.⁽²⁾ As cirurgias são classificadas de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em limpa, limpa-contaminada, contaminada e infectada.

Nas cirurgias de “*shunts*” e derivações externas: Todos os cateteres foram implantados no centro cirúrgico central de forma estéril e com sistema de drenagem fechado. Não houve recomendação para troca rotineira dos dispositivos e o sistema foi substituído apenas por mau funcionamento ou infecção. Não foram utilizados cateteres impregnados com prata ou com antimicrobianos. Os exames de análise do líquido cefalorraquidiano dos pacientes com shunts e derivações externas foram realizados apenas em situações de suspeita clínica de infecção e seguindo técnica asséptica. Durante o período do estudo os pacientes submetidos a neurocirurgias seguiram o protocolo de profilaxia cirúrgica institucional.

Os pacientes submetidos aos procedimentos neurocirúrgicos foram acompanhados por 90 dias, durante internação hospitalar ou ambulatorialmente pela equipe de neurocirurgia e do SCIH.

3.1 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram digitados em Excel e foram utilizadas as medidas resumo (média e mediana), frequências absolutas e relativas (n, %) e algumas variáveis serão foram descritas por meio de gráficos: barras, pizza.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sob número do CAAE 04519818.4.0000.5479 (Anexo1). Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de análise de dados a partir de revisão de prontuários.

4 RESULTADOS

Entre o período de janeiro de 2017 a setembro de 2018, conseguimos analisar todos os pacientes que foram submetidos a procedimentos neurocirúrgicos e que foram notificados com ISC.

Totalizaram 81 pacientes avaliados pelo estudo, sendo 66 adultos e 15 pediátricos. Nas duas faixas etárias houve predomínio do gênero masculino, 61% nos adultos, e 67% nos pacientes pediátricos. A idade média dos adultos foi de 48,2 anos (18 – 78 anos) e das crianças foi de 4,8 meses (0-11 meses), como apresentado nas Tabelas 1 e 2. O diagnóstico das infecções ocorreu na enfermaria em 59% dos casos e na Unidade de Terapia Intensiva em 41% dos casos.

Quanto às cirurgias que sucederam as infecções, 73% (59) foram de urgência e 27% (22) eletivas. Distinguindo entre faixas etárias, para os adultos 82% foram de urgência contra 33% do grupo pediátrico. Segundo a classificação da cirurgia de acordo com o CDC ⁽¹²⁾, 72% das cirurgias eram limpas (44 adultos e 14 crianças), 27% (22) eram potencialmente contaminadas (todos em adultos) e a única infectada (1%) era pediátrica.

Devido à importância no contexto das ISC, fizemos uma análise específica para as DVEs. Das 81 ISC, 26 foram relacionadas à DVE com indicação para implantação desta derivação em 92% dos casos de urgência. A distribuição dos casos por faixa etária ficou 85% para adultos (95% urgência) e 15% em criança (75% urgência). Quando separamos de acordo com a classificação cirúrgica, 58% eram cirurgias limpas, 38% potencialmente contaminadas (todos adultos) e 4% infectada (criança), vide Tabela 3.

O tempo de internação hospitalar para os pacientes que tiveram ISC relacionada à neurocirurgia foi em média 57,4 dias e sem o uso de DVE 57,9 dias. Para os adultos sem uso DVE a média foi 49,5 dias e nos casos com DVE 56,6 e para o grupo pediátrico 91,5 dias sem o uso de DVE e com o dispositivo 54 dias em média. O intervalo entre o procedimento com

inserção da DVE e a detecção da infecção foi em média de 19 dias (3 a 51 dias), sendo nos adultos 17,6 dias (3 a 40 dias) e criança 27 dias (9 a 51 dias) conforme Tabela 3.

O tempo de permanência da DVE total foi em média de 56,2 dias (variação de 15 a 135 dias), para os adultos foi em media 56,6 dias (variação de 15 a 135 dias) e para as crianças de 54 dias (variação de 42 a 60 dias).

TABELA 3. Análise comparativa das características dos casos de ISC – sem DVE e dos casos relacionados à DVE

Característica	Adulto ISC s/DVE	Adulto DVE	Pediátrico ISC s/DVE	Pediátrico DVE
ISC, n (%)				
Geral	66 (81%)		15 (19%)	
Sem DVE	44 (80%)		11(20%)	
DVE		22 (85%)		4 (15%)
Condição de realização do procedimento, n (%)				
Eletivo	11 (25%)	21 (95%)	9 (82%)	1 (25%)
Urgência/ Emergência	33 (75%)	1 (5%)	2 (18%)	3 (75%)
Classificação das cirurgias, n (%)				
Limpa	32 (73%)	12 (55%)	11 (100%)	3 (75%)
Potencialmente Contaminada	12 (27%)	10 (45%)	0 (0%)	0 (0%)
Infectada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
Tempo de internação hospitalar, dias	49,5 (5 a 179)	56,6 (15 a 135)	91,5 (32 a 244)	54 (42 a 60)
Intervalo para detecção da IRAS, dias	29,2 (3 a 92)	17,6 (3 a 40)	24,7 (4 a 76)	27 (9 a 51)

Fonte: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar – Hospital Central, 2018

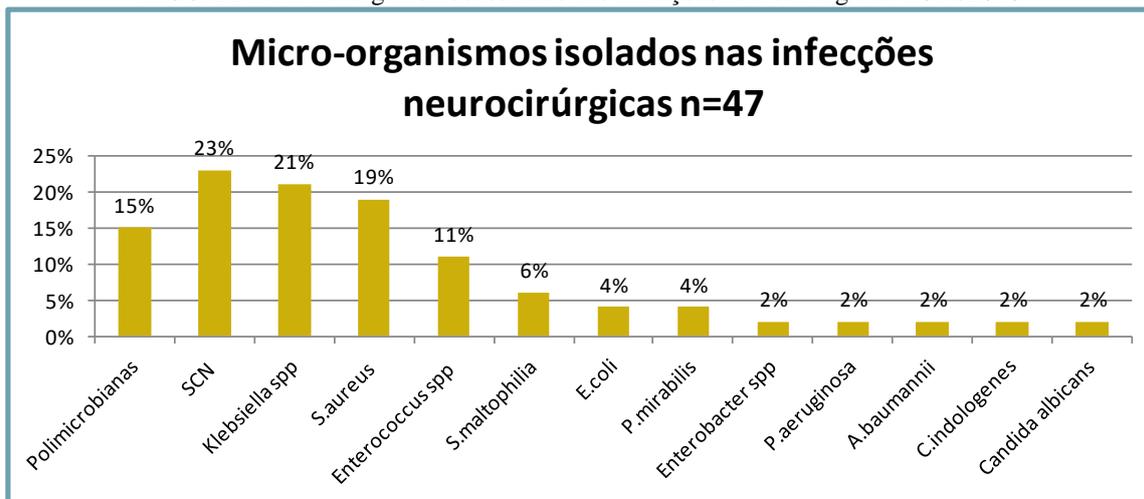
A taxa de ISC de todas as neurocirurgias realizadas no período foi de 6,60, enquanto a taxa de ISC das cirurgias limpas foi de 4,73. A densidade de incidência destas infecções foi de 11,09 por 1000 dve-dia.

As ISC foram separadas quanto às suas topografias: 26 (32%) foram ISC tipo órgão/espaco com DVE, 47 (58%) foram ISC tipo órgão/espaco sem DVE e 8 (10%) foram ISC tipo incisional profunda.

Obtivemos documentação microbiológica em 41 (51%) dos casos, sendo o líquido cefalorraquidiano (76%) a principal amostra enviada para análise (Fig 3). Em seis (15%) pacientes houve isolamento polimicrobiano (Fig 4). Foram isolados 47 agentes: 53% cocos Gram positivos, 32% Enterobactérias, 13% bacilos Gram negativos não fermentadores e 2% levedura.

O micro-organismo mais isolado foi *Staphylococcus coagulase negativo* (23%), seguido da *Klebsiella spp* (21%) e *Staphylococcus aureus* (19%), conforme Fig 4.

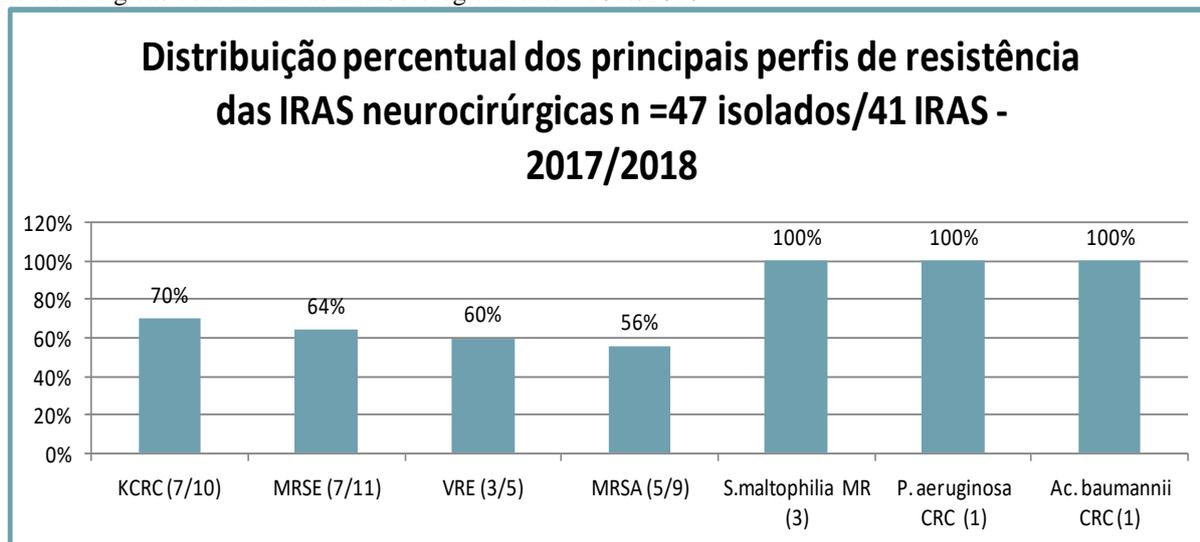
FIGURA 4. Micro-organismos isolados nas infecções neurocirúrgicas -2017/2018



Fonte: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar – Hospital Central, 2018

De acordo com o perfil de resistência bacteriana, identificamos a seguinte distribuição: 70% *Klebsiella* spp resistente aos carbapenêmicos cefalosporinas de 3a e 4a gerações, 64% *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente a meticilina, 60% *Enterococcus* spp resistente a vancomicina, 56% *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, 100% *Stenotrophomonas maltophilia* multiresistente, 100% *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e 100% *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (Fig 5).

FIGURA 5. Distribuição percentual dos principais perfis de resistência dos 47 isolados das 41 IRAS neurocirúrgicas documentadas microbiologicamente - 2017/2018



Fonte: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar – Hospital Central, 2018

Ao analisarmos separadamente as 26 IAV, identificamos que os agentes isolados foram: 1 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, 2 *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente a meticilina, 1 *Enterococcus* spp sensível a vancomicina, 1 *Enterococcus* spp.

resistente a vancomicina, 3 *Stenotrophomonas maltophilia* multiresistente, 5 *Klebsiella* spp resistente aos carbapenêmicos, 1 *Escherichia coli* multisensível, 1 *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, 1 *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e 1 *Chryseobacterium indologenes* multisensível.

5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de ISC após neurocirurgia é uma complicação séria e que leva ao aumento da morbidade, mortalidade, custo hospitalar, readmissões não planejadas, reoperações e tempo de internação. ^(7, 13, 21, 33) A incidência de ISC pós-neurocirurgia permanece altamente variável, com valores entre 1 e 19%. ^(7, 13, 21, 32, 33)

Em nosso trabalho, obtivemos uma taxa de ISC de todas as neurocirurgias realizadas no período foi de 6,60, enquanto a taxa de ISC das cirurgias limpas foi de 4,73.

Chiang e colaboradores estudaram 2919 craniotomias e craniectomias em 2541 pacientes. Cento e quatro (4,1%) pacientes desenvolveram ISC, sendo 54 (51,9%) tipo órgão/espaco, 38 (36,5%) incisional profunda e 12 (11,5%) incisional superficial. Dos pacientes com ISC tipo órgão/espaco, 30 (55,6%) eram meningites. O diagnóstico destas infecções ocorreu em 70% dos casos após a alta, 60% durante a readmissão e 10% em visitas pós-operatórias. ⁽¹⁰⁾

Esta mesma estratificação foi realizada por *Schipmann* e colaboradores. Setenta pacientes transcorreram com ISC após neurocirurgia, sendo 29 (41,4%) incisional superficial, 32 (45,7%) incisional profunda e 9 (12,9%) tipo órgão/espaco. A partir disso, analisaram os fatores de risco com os seguintes resultados: 1) ISC incisoriais superficiais - uso de dreno, número de cirurgias prévias e a presença de comorbidades ou malignidades; 2) ISC incisional profunda e ISC órgão/espaco – número de cirurgias prévias, presença de implantes e duração da cirurgia entre 6 e 8 horas. ⁽³²⁾

Identificamos uma prevalência de ISC do tipo órgão/espaco tanto na literatura acima quanto em nosso banco de dados: 26 (32%) foram ISC tipo órgão/espaco com DVE, 47 (58%) foram ISC tipo órgão/espaco sem DVE e 8 (10%) foram ISC tipo incisional profunda.

Os principais agentes relacionados a ISC pós-neurocirurgia são bactérias Gram-positivas, sendo o principal o *Staphylococcus aureus* seguido por *Staphylococcus epidermidis* ^(10, 32, 40). Dentre os Gram-negativos, há um predomínio do *Acinetobacter baumannii*, seguido da *Klebsiella pneumoniae*, ⁽⁴⁰⁾

Os agentes isolados em nosso estudo são os mesmo identificados em trabalhos já mencionados. Identificamos em nosso estudo os seguintes agentes: 15 (32%) Enterobactérias,

6 (13%) bacilos Gram-negativos não-fermentadores, 25 (53%) cocos Gram-positivos e 1 levedura, totalizando 47 agentes isolados.

5.1 MENINGITE

A meningite bacteriana não é uma consequência rara em pacientes que se submeteram a uma neurocirurgia.⁽³⁹⁾ Ela ocorre em decorrência de craniectomia, craniotomia ou após a inserção de cateteres de DVE ou derivação ventrículo-lombar (DVL).^(17, 19) A incidência varia de 0,3 a 25%.⁽¹⁷⁾ As taxas variam de acordo com critérios diagnósticos estabelecidos nos estudos, e dependem das indicações cirúrgicas, condições clínicas e medidas de controle de infecção hospitalar locais.⁽¹⁹⁾

É provável que a infecção tenha origem no próprio procedimento cirúrgico, tanto por via direta através da inoculação de algum agente da pele, quanto por via adjacente secundário a disseminação de um tecido infectado ou, ocasionalmente, por via direta da exposição a contaminação das mãos da equipe cirúrgica.⁽¹⁷⁾

As manifestações clínicas como febre, sinais meníngeos e alteração do estado mental apresentam baixa sensibilidade e especificidade. Além disso, a resposta inflamatória asséptica induzida pela presença de sangue, fragmentos ósseos, tecidos e implantes cirúrgicos, bem como o uso de antibióticos profiláticos, dificultam o diagnóstico rotineiro por meio da análise e cultura do líquido.⁽³⁹⁾

Os pacientes que se submetem a cirurgias neurológicas geralmente apresentam queda do estado geral, febre, status neurológico comprometido, rigidez de nuca, cefaléia, além de pleocitose no líquido. Estas condições podem mimetizar o quadro de meningite infecciosa, tornando o diagnóstico clínico complicado e a diferenciação de meningite asséptica difícil.^(17, 19, 26)

Simultaneamente, estes pacientes receberam esteróides e antibióticos, o que pode ocasionar níveis alterados de leucócitos, proteína e glicose no líquido, além de negatização da cultura do líquido em 70% dos casos.⁽¹⁷⁾

Uma metanálise de 2016 concluiu que a dosagem da concentração do lactato no líquido apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de meningite bacteriana pós-neurocirurgia.⁽³⁹⁾

Outro estudo prospectivo obteve dosagem de lactato no líquido significativamente maior em pacientes meningite bacteriana pós-neurocirurgia comprovada ou provável. Também tiveram como resultado das análises, maior contagem de leucócitos e proteína e menor taxa de glicose no líquido desses pacientes.⁽²⁹⁾

A procalcitonina sérica é um biomarcador com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico e prognóstico de infecções graves. Um estudo de 2015 demonstrou que a dosagem de procalcitonina associada ao lactato no líquido eram maiores em pacientes com meningite bacteriana em relação a meningite asséptica. ⁽²⁶⁾

A cultura do líquido é o teste diagnóstico padrão, no entanto, para esta enfermidade, as taxas de positividade permeiam os 10%. ⁽²⁶⁾

Os principais agentes causadores das meningites pós-neurocirurgia são bactérias provenientes da pele como *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Staphylococcus aureus* e *Cultibacterium acnes*. Entretanto, uma porcentagem considerável e crescente destas infecções se deve a bacilos Gram-negativos, principalmente *Acinetobacter baumannii*. ^(19, 24, 29)

5.2 DISPOSITIVOS

Os tipos mais comuns de IRAS do sistema nervoso central (SNC) são as ventriculites ou meningites, seguidas por empiema subdural e abscesso cerebral. ⁽²⁸⁾ O risco relativo varia significativamente de acordo com o tipo e local de procedimento neurocirúrgico, além de outros fatores como duração do procedimento, penetração nos seios nasais, fístula líquórica, presença de infecção da ferida operatória ou implante de cateter. ⁽²⁸⁾

A infecção relacionada a dispositivos neurocirúrgicos é o maior subgrupo de IRAS do SNC, que ocorre quando um cateter temporário ou permanente é implantado e se torna fonte de infecção. O principal tipo de dispositivo temporário é a DVE ou ventriculostomia, enquanto que o dispositivo permanente mais utilizado é a derivação ventriculoperitoneal (DVP). ⁽²⁸⁾

As infecções relacionadas a estes dispositivos são complicações significantes que levam ao aumento da morbidade, custo hospitalar, tempo de internação e mau prognóstico. ^(5, 16, 20, 30) A incidência de infecção varia de acordo com os procedimentos, sendo respectivamente entre 1 e 45% para DVE, e 4 a 17% para DVP. ^(20, 30, 28)

Esta ampla variação se deve as diferentes definições diagnósticas e metodologias dos estudos. ^(15, 20) A mortalidade secundária a IAV em nosso estudo foi de 30%, valor semelhante ao encontrado na literatura, que é de 10,3 a 40,8%. ⁽³¹⁾

Infelizmente, os dados das taxas de infecção relacionadas a dispositivos do SNC em países em desenvolvimento são escassos. Um estudo brasileiro identificou uma taxa de infecção maior quando utilizou como denominador o número de dve-dia. Neste, a incidência de IRAS associada a DVE foi de 22,4 por 1000 dve-dia. A duração da permanência do cateter foi o único fator de risco independente para ocorrência de infecção. ⁽⁸⁾

Em nossa análise, a densidade de incidência das IAV foi de 11,09 por 1000 dve-dia, corroborando os valores esperados na literatura.

A fim de avaliar as complicações infecciosas relacionadas a DVE, *López-Amor* e colaboradores compararam pacientes com DVE que desenvolveram infecção ou não. Obtiveram como resultado da sua análise: taxa de IAV de 35,7%, com densidade de incidência de 19,5 por 1000 dve-dia, média de permanência do cateter de $15,5 \pm 2,2$ dias, tempo médio entre a inserção e o diagnóstico de IAV de $17,4 \pm 3,2$ dias e mortalidade de 26,4%. Não houve significância estatística quanto ao uso de profilaxia como fator de proteção.⁽²⁷⁾

O tempo de permanência de DVE no período analisado foi maior em relação aos dados publicados (média de 56,2 dias). O mesmo ocorreu com o intervalo de tempo entre a inserção da DVE e o diagnóstico da infecção.

A despeito dos avanços técnicos cirúrgicos, a principal fonte de IRAS relacionadas a estes dispositivos é a contaminação microbiana durante a cirurgia por meio da quebra da barreira estéril.^(28, 30) A contaminação e a colonização ocorrem predominantemente pela flora da pele e da mucosa, em diferentes momentos: pré-operatório quando há lesão da pele (ex: trauma); intra-operatório através da quebra da técnica estéril; ou pós-operatório em decorrência de uma fístula liquórica. Outro mecanismo de infecção relacionado aos dispositivos permanentes é a contaminação da via distal presente no peritônio (derivação ventriculoperitoneal), no átrio (derivação ventriculoatrial) ou na pleura (derivação ventriculopleural).^(28, 31) Isto pode levar a formação de biofilme.

Segundo *Mounier e colaboradores*, existem 4 mecanismos de infecção relacionada aos dispositivos do SNC: 1) durante a inserção; 2) durante a desconexão ou manipulação do sistema; 3) colonização do dreno no sítio de inserção; 4) disseminação hematogênica.⁽³¹⁾

Os agentes causadores destas infecções relacionadas aos dispositivos são bactérias, predominantemente Gram-positivas oriundas da flora da pele (*Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*).⁽²⁸⁾ As bactérias Gram-negativas são menos comuns, no entanto estudos recentes sugerem um aumento e, possivelmente, uma substituição destes como principais agentes no futuro.^(28, 31) Isto se deve principalmente, ao uso de antibióticos profiláticos mais direcionados às bactérias Gram-positivas e ao aumento do tempo de hospitalização devido cirurgias mais complexas. Diante de tais fatos, observa-se um aumento também das bactérias resistentes a alguns antibióticos.^(8, 28, 34)

Um estudo brasileiro prospectivo analisou 119 pacientes submetidos a 130 procedimentos de inserção de DVE. A incidência de infecção foi 18,3%. Os agentes Gram-negativos foram responsáveis por 77% das infecções microbiologicamente documentadas,

sendo o *Acinetobacter baumannii* o mais prevalente. O tempo médio entre a inserção do cateter e a infecção por Gram-negativo foi 9 dias, enquanto para os Gram-positivos foi 14 dias. ⁽⁸⁾

Apesar da maioria das recomendações estarem baseadas no manejo das infecções por cepas sensíveis, atualmente as bactérias resistentes aos antibióticos tem importância considerável no cenário das infecções pós-neurocirurgia e nas IAV. Uma análise observacional retrospectiva de 7 anos identificou ocorrência de IAV em média após 20,5 dias da admissão e 14 dias após a inserção da DVE. Obtiveram 38 micro-organismos isolados, sendo 22 (57,9%) eram Gram-negativos, 14 (36,8%) Gram-positivos e 2 (5,3%) fungos. Dentre os 22 Gram-negativos, 14 (63,6%) eram resistentes a cefalosporinas de terceira geração, 12 (54,5%) eram resistentes aos carbapenêmicos e 9 (40,9%) eram multi-droga resistentes. Os pacientes com infecção por Gram-negativos tiveram maior tempo de utilização de DVE (em dve-dia) e maior mortalidade. ⁽³⁴⁾

Seguindo a tendência de prevalência de Gram-negativos descrita na literatura, nossa análise microbiológica identificou predomínio de agentes Gram-negativos como responsáveis pelas IAV.

O diagnóstico destas infecções é complicado pois os parâmetros adotados habitualmente são pouco confiáveis. ⁽²⁸⁾ Proteína, glicose e a relação glicose no líquido/sérica são medidas que podem estar alteradas após trauma cranioencefálico, hemorragia ou cirurgia. Hipoglicorraquia tem sensibilidade e especificidade de 80% em pacientes neurocirúrgicos. A contagem de leucócitos também sofre alteração pois depende do local da punção, sendo maiores valores quando líquido for lombar ou da derivação, e menor quando coletado direto do sistema ventricular. ⁽²⁸⁾

O lactato no líquido é provavelmente o melhor biomarcador para meningite bacteriana pós-neurocirurgia, com maior sensibilidade e especificidade que a celularidade, taxa de glicose, proteína e relação glicose líquido/sérica. No entanto, esta sensibilidade pode estar reduzida quando há administração prévia de antibióticos. O valor do lactato no líquido pode estar aumentado em condições não infecciosas como acidente vascular cerebral, convulsões, hipóxia cerebral e trauma cranioencefálico. ^(28, 36)

Os métodos de Gram e cultura do líquido contribuem fortemente para o diagnóstico de IRAS associada aos dispositivos do SNC. Porém, a diferença do processo realizado pelos laboratórios e a alta incidência do uso de antibióticos no momento da coleta, dificultam a confirmação e o diagnóstico destas infecções. ⁽²⁸⁾ Estudos recentes mostram que apenas 20% dos pacientes com diagnóstico de meningite e ventriculite apresentam amostra de Gram positivas. ⁽²⁸⁾

A cultura é o exame padrão e o teste mais importante para o diagnóstico, mas pode ser negativo em 23 a 78% dos pacientes com infecção. O uso de antibiótico prévio pode levar a um resultado falso-positivo. ⁽²⁸⁾

Obtivemos documentação microbiológica em 41 (51%) casos, sendo 35 monomicrobiano e 6 polimicrobiano. Trinta e uma amostras eram de líquido cefalorraquidiano, 8 de secreções e fragmentos e 2 de sangue.

A baixa sensibilidade e especificidade dos sinais, sintomas, imagens e teste laboratoriais torna o diagnóstico destas IRAS associadas a dispositivos um desafio, e a falta de critérios diagnósticos padronizados colaboram para este problema. ⁽²⁸⁾ Foram identificados na literatura ao menos 16 critérios diagnósticos diferentes e quando estas diferenças foram aplicadas a teste de coorte, a frequência das infecções variou de 22 a 94% ^(25, 38)

Um estudo multicêntrico avaliando 2575 pacientes comparou 5 definições diferentes para IAV e os fatores de risco. O número de pacientes com cultura positiva foi 121 (4,7%). A duração média entre a inserção da DVE e a cultura positiva foi 10 dias. Dentre os pacientes com cultura positiva, 41% apresentaram evidência clínica de IAV. A mortalidade em 30 dias foi 20%. ⁽³⁸⁾

O líquido deve ser testado apenas quando há suspeita de infecção clínica baseada em piora dos sinais e sintomas ou *achados* de imagem. Recomenda-se não coletar líquido seriado. ⁽²⁸⁾

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) descreveu algumas considerações específicas para diagnóstico e prevenção de ISC em pacientes submetidos a neurocirurgias. Quanto às características da análise do líquido, alterações na contagem de células, glicose e/ou proteína podem não ser sugestivas de meningite ou ventriculite associada ao sistema de saúde; estas mesmas variáveis em valores normais não excluem o diagnóstico; e a pesquisa de Gram negativa também não exclui a presença de infecção, principalmente em pacientes que utilizaram previamente antimicrobianos. ⁽³⁵⁾

Esta sociedade recomenda que a análise da cultura inicialmente negativa seja reavaliada após 10 dias com intuito de verificar a presença de outras bactérias como *Cultibacterium acnes*. Ao remover um dreno, sugere-se que realizem a cultura do cateter. Hemoculturas devem ser coletadas quando há cateter ventrículo-atrial, e devem ser consideradas suas coletas quando há cateter ventrículo-peritoneal ou ventrículo-pleural. Culturas de líquido positivas em paciente cujo líquido apresenta pleocitose e/ou hipoglicorraquia ou aumento de celularidade, e sintomas clínicos suspeitos de ventriculite ou meningite, é indicativo de infecção associada ao dreno

ventricular. Hemocultura e cultura do líquido devem ser coletadas antes do início da terapia antimicrobiana. ⁽³⁵⁾

Para os pacientes que foram submetidos a procedimentos neurocirúrgicos ou que sofreram trauma cranioencefálico, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas infere que uma análise de líquido com pleocitose associada a cultura deste positiva e sintomas de infecção são sugestivos de meningite ou ventriculite associada ao sistema de saúde. O mesmo ocorre quando há hipoglicorraquia e aumento da concentração de proteínas no líquido. Nestes pacientes, o crescimento de um agente considerado contaminante em apenas uma amostra de cultura atrelado a análise deste líquido com valores normais e ausência de febre, não é indicativo de meningite ou ventriculite associada ao sistema de saúde. A mesma conclusão ocorre quando há crescimento de múltiplos organismos em uma amostra e não existe sintomas ou pleocitose no líquido. ⁽³⁵⁾

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas também faz considerações a cerca de testes específicos para confirmar o diagnóstico de meningite ou ventriculite associada ao sistema de saúde: 1) aumento no líquido do lactato ou da procalcitonina ou de ambos pode ser útil; 2) o aumento da procalcitonina sérica pode ser utilizada para diferenciar anormalidades secundárias ao procedimento cirúrgico ou hemorragia intracraniana de uma infecção bacteriana; 3) testes como reação em cadeia de polimerase no líquido podem aumentar a capacidade de identificar um patógeno e diminuir o tempo para fazer um diagnóstico específico; 4) detecção de β -D-glucano e galactomanana no líquido pode ser útil no diagnóstico de infecção fúngica. ⁽³⁵⁾

A *Neurocritical Care Society* desenvolveu um *guideline* que preconiza a adoção do seguinte *bundle* para reduzir IAV: inserção asséptica do cateter, manipulação limitada do sistema fechado, curativo padronizado e desmame da derivação. ⁽¹⁵⁾

6 CONCLUSÕES

Foram conclusões do presente estudo:

1. As infecções relacionadas a derivação ventricular externa se caracterizam por predominarem nas cirurgias limpas e de urgência no hospital e período estudado. O tempo de internação hospitalar foi elevado (superior a 57 dias) bem como o tempo de permanência da DVE (superior a 56 dias). Tanto a taxa de ISC quanto a densidade de incidência dessas infecções por DVE-dia foram elevadas. A mortalidade das ISC em 30 dias foi de 16%. Porém, separando os casos de pacientes com DVE, obtivemos uma mortalidade atribuída à IAV de 30%.

2. O perfil clínico e microbiológico das infecções em neurocirurgia em um hospital de ensino terciário de SP foi caracterizado pelo predomínio de adultos do sexo masculino e que o diagnóstico de infecção ocorreu, principalmente, na enfermaria e sendo, na maioria dos casos, cirurgias limpas e de urgência. O agente infeccioso mais encontrado foi o Coco Gram-positivo, em especial, o *Staphylococcus spp.* que se mostrou resistente à metilina.

REFERÊNCIAS

1. HERNANDEZ ORTIZ, O. H; GARCIA GARCIA, H. I; RAMIREZ MUNOZ, F; CARDONA FLOREZ, J. S; VALENCIA GIL, B. A; MEDINA MANTILLA, S. E; MORENO OCHOA, M. J; SARA OCHOA, J. E; JAIMES, F. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study. *JNeurosurg*.128(1):262-271.2018Jan;doi:10.3171/2016.10.JNS16379.
2. RAMANAN, M; LIPMAN, J; SHORR, A; SHANKAR, A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 3.doi:10.1186/S12879-014-0712-z
3. http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilanciaepidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/provitae/provitae_infeccao.pdf
4. SCHIPMANN, S; AKALIN, E; DOODS, J; EWELT, C; STUMMER, W; MOLINA, E. S. When the Infection Hits the Wound: Matched Case-Control Study in a Neurosurgical Patient Collective Including Systematic Literature Review and Risk Factors Analysis. *World Neurosurg*.95:178-189. 2016 Nov. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.093.
5. WOO, P. Y.M; WONG, H. T; PU, J. K. S; WONG, W. K; WONG, L. Y. W; LEE, M. W. Y; YAM, K. Y; LUI, W. M; POON, W. S. Moving the goalposts: A comparison of different definitions for primary external ventricular drain infection and its risk factors: A multi-center study of 2575 patients. *Journal of Clinical Neuroscience* 45, 67-72.2017. Doi:10.1016/j.jocn.2017.05.042
6. FLINT, A. C; TOOSI, S; CHAN, S. L; RAO, V. A; SHERIDAN, W. A Simple Infection Control Protocol Durably Reduces External Ventricular Drain Infections to Near-Zero Levels. *World Neurosurg*. 518-523. 2017 Mar. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.042.
7. WALTI, L. N; CONEN, A; COWARD, J; JOST, G. F; TAMPUZ, A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J.Infect* 66(5):424-31. 2013 May. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.010.
8. CONEN, A; FUX, C. A; VAJKOCZY, P; TRAMPUZ, A. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices. *Expert review of anti-infective*.doi 10.1080/14787210.2017.1267563(2016)
9. HUSSEIN, K; BITTERMAN, R; SHOFTY, B; PAUL, M; NEUBERGER, A. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 23(9):621-628. 2017 Sep. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.013.
10. FANG, C; ZHU, T; ZHANG, P; XIA, L; SUN, C. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 1;45(11):e123-e134. (2017) doi: 10.1016/j.ajic.2017.06.009.
11. MASKIN, L. P; CAPPARELLI, F; MORA, A; HLAVNICKA, A; ORELLANA, N; DIAZ, M. F; WAINSTEIN, N; CASTILLO, M. D. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115,1820–1825. 2013.doi 10.1016/j.clineuro.2013.05.034

12. LI, Y; ZHANG, G; MA, R; DU, Y; ZHANG, L; LI, F; FANG, F; LV, H; WANG, Q; ZHANG, Y; KANG, X. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clinical Biochemistry* 48, 50–54. 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.10.007>
13. BEKELIS, K; COY, S; SIMMONS, N. Operative Duration and Risk of Surgical Site Infection in Neurosurgery. *Worlds Neurosurg.*;94:551-555.e6. Oct 2016 doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.077.
14. http://www.anvisa.gov.br/servicos/audes/manuais/criterios_nacionais_isc.pdf
15. CAMACHO, E. F; BOSZCZOWSKI, I; BASSO, M; JENG, B. C. P; FREIRE, M. P; GUIMARAES, T; TEIXEIRA, M. J; COSTA, S. F. **Infection** rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection* 39:47–51. 2011. DOI 10.1007/s15010-010-0073-5
16. FRIED, H. I; NATHAN, B. R; ROWE, A. S; ZABRAMSKI, J. M; ANDALUZ, N; BHIMRAJ, A; GUANCI, M. M; SEDER, D. B; SINGH, J. M. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement : A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 24(1):61-81; 2016 Feb. doi: 10.1007/s12028-015-0224-8.
17. HUMPHREYS, H; JENKS, P; WILSON, J; WESTON, V; BAUTSON, R; WATERHOUSE, C; MOORE, A. Surveillance of infection associated with external ventricular drains: proposed methodology and results from a pilot study. *Journal of Hospital Infection* 95;154e160. 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.09.008>
18. WILLIAMSON, R. A; PHILLIPS-BUTE, B. G; MCDONAGH, D. L; GRAY, M. C; ZOMORODI, A. R; OLSON, D. M; BRITZ, G. W; LASKOWITZ, D. T; JAMES, M. L. Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *Journal of Critical Care* 29; 77–82. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.08.012>
19. HAGEL, S; BRUNS, T; PLETZ, M. W; ENGEL, C; KALFF, R; EWALD, C. External ventricular drain infections: risk factors and outcome. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:708531. doi: 10.1155/2014/708531.
20. LEWIS, A; WAHLSTER, S; KARINJA, S; CZEISLER, B; KIMBERLY, T. K; LORD, A. S. Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg.*30(1):49-56. 2016 doi: 10.3109/02688697.2015.1080222. Epub 2015 Sep 15.
21. BARI, M. E; HAIDER, G; MALIK, K; WAGAS, M; MAHMOOD, S. F; SADDIQUI, M. Outcomes of post-neurosurgical ventriculostomy-associated infections. *Surg Neurol Int.* 8:124. 2017 Jun 21. doi: 10.4103/sni.sni_440_16.
22. KOURBETI, I. S; VAKIS, A. F; ZIAKAS, P; KARABETSOS, D; POTOLIDIS, E; CHRISTOU, S; SAMONIS, G. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg* 122:1113–1119, 2015. DOI: 10.3171/2014.8.

23. MARTIN, R. M; ZIMMERMANN, L. L; HUYNH, M; POLAGE, C. R. Diagnostic Approach to Healthcare- and Device-associated CNS infections. *J. Clin. Microbiol* Accepted Manuscript Posted Online 22 August 2018. doi:10.1128/JCM.00861-18
24. XIAO, X; ZHANG, Y; ZHANG, L; KANG, P; JI, N. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 16:483. 2016 DOI:10.1186/s12879-016-1818-2
25. ZHAN, R; ZHU, Y; SHEN, J; TONG, Y; YU, H; WEN, L. Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in China: incidence, causative agents, and risk factors in 1,470 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* ;33(5):861-6. 2014 doi: 10.1007/s10096-013-2026-2.
26. CHATZI, M; KARVOUNIARIS, M; MAKRIS, D; TSIMITREA, E; GATOS, C; TASIOU, A; MANTZARLIS, K; FOUNTAS, K. N; ZAKYNTHINO, E. Bundle of Measures for External Cerebral Ventricular Drainage-Associated Ventriculitis. *Critical Care Medicine.* 42(1):66–73, JAN 2014. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829a70a5
27. KOHLI, G; SINGH, R; HERSCHMAN, Y; MAMMIS, A. Infection Incidence Associated with External Ventriculostomy Placement: A Comparison of Outcomes in the Emergency Department, Intensive Care Unit, and Operating Room. *World Neurosurg.* 110:e135-e140. 2018 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.129>
28. ADAMS, D. J; RAJNIK, M. Microbiology and treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Oct;16(10):427. doi: 10.1007/s11908-014-0427-8.
29. BEER, R; LACKNER, P; PFAUSLER, B; SCHMUTZHARD, E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156484> 255(11):1617-24. 2008 Nov .doi: 10.1007/s00415-008-0059-8.
30. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+-+Critérios+Diagnósticos+de+Infecção+Relacionada+à+Assistência+à+Saúde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>
31. ATKINSON, R; FIKREY, L; JONES, A; PRINGLE, C; PATEL, H. C. Cerebrospinal Fluid Infection Associated with Silver-Impregnated External Ventricular Drain Catheters. *World Neurosurg.* 89:505-509. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.01.034>