

ARTIGO ORIGINAL

Comparação entre achados clínicos e laboratoriais nas meningites assépticas e bacterianas em crianças internadas em Tubarão no período de 2001 a 2004: implicações diagnósticas e prognósticas.Diego Barbosa Carvalho,¹ Ana Carolina Lobor Cancelier²**Resumo**

Objetivos: Comparar achados clínicos e laboratoriais em meningites assépticas e bacterianas em crianças internadas em Tubarão de 2001 a 2004 e avaliar a existência de associação com o prognóstico das meningites.

Metodologia: Estudo transversal, descritivo-analítico. Foram analisados os prontuários de todas as crianças internadas no HNSC de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 com diagnóstico de meningite, tratando-se portanto de um estudo censitário no que diz respeito á amostra. Os dados foram coletados diretamente dos registros hospitalares e para análise utilizou-se teste *t-student* e *chi-quadrado*, com significância de 95%.

Resultados: Com um total de 63 prontuários analisados, obteve-se 38(60%) pacientes do sexo masculino e 25(40%) do sexo feminino, sendo 48 pacientes pelo Sistema Único de Saúde e 15 por convênios e privados. A estação do ano que mais agrupou casos de meningite foi o inverno, e o mês de junho ficou com o maior número de casos ($p=0,05$). Em relação aos sinais clínicos, observou-se que a diarreia foi encontrada em 4 pacientes com meningite bacteriana($p=0,03$) e nenhum caso encontrado nos pacientes com meningite asséptica. Na evolução dos 63 pacientes, observou-se 06 óbitos, sendo 03 (50%) em meningite asséptica, e 03 (50%) em meningites bacterianas. Nos pacientes que foram a óbito, observou-se uma medida de proteinorraquia de 297,17 mg/dl em relação a 95,74mg/dl dos pacientes que sobreviveram ($p= 0,008$).

Conclusões: Nenhum achado clínico pôde diferenciar meningite asséptica ou bacteriana, assim como nenhum exame laboratorial, à exceção da análise do líquido. A elevada proteinorraquia esteve associada a pior prognóstico.

Descritores: 1. Meningite asséptica;
2. Meningite bacteriana;
3. Prognóstico.

Abstract

Objectives: To compare clinical and laboratorial findings regarding the aseptic and bacterial meningitis in children from zero to 14 years of age hospitalized at the HNSC pediatric unit between 2000 and 2004 and determine the existence of association among these findings and etiology or lethality of meningitis.

Methodology: cross-sectional, analytical-descriptive study based in secondary data.

There were analyzed the hospital records of all children from zero to 14 years of age hospitalized at the HNSC from January 2000 to December 2004, who were diagnosed as having meningitis. Only the subjects in the neonatal period were excluded. Data were collected and analyzed through *t-student* and *chi-square* tests, with a significance level of 95%.

Results: Totalising 63 analysed hospital records, were obtained a total of 38 (60%) male patients and 25 (40%) female patients, being 48 of all patients supported by the Unique Health System (SUS) and 15 supported by non-public health systems and private. The winter was the

¹Interno do Curso de Medicina da UNISUL

²Pediatra – Intensivista Pediátrica, Mestre em Ciências da Saúde e Professora de Pediatria da UNISUL

season that present the highest number of cases of meningitis, being June the month presenting most of the cases ($p=0.05$). About clinical signals, we observed that diarrhoea was found in 4 patients with bacterial meningitis ($p=0.03$) and no case found in patients with aseptic meningitis ($p=0.002$). In the evolution of the 63 patients, we observed 06 deaths, being 03 (50%) in the group of aseptic meningitis, and 03 (50%) of bacterial meningitis. Factors associated most frequently with poor outcome included high cerebrospinal fluid protein (297.17 in relation to 95.74 of survived patients).

Conclusions: Among the clinical and laboratorial findings in the aseptic and bacterial meningitis, only the lumbar puncture differentiates bacterial from aseptic meningitis. Elevated proteinorrhachia was associated to a greater number of deaths.

Key Words: 1. Aseptic meningitis;
2. Bacterial meningitis;
3. Prognosis.

Introdução

A meningite surgiu em princípios do século XIX, como resultado de mutações de bactérias comensais existentes na nasofaringe dos humanos e foi primeiramente estudada por Vieusseux, durante um surto ocorrido em 1806. A bactéria responsável pela doença foi identificada e descrita pela primeira vez em 1884, por Marchiafava e Celli na Itália, mas somente em 1887 foi cultivada recebendo a denominação de *Neisseria meningitidis* por Weichselbaum. Durante o século XIX as epidemias foram freqüentes na Europa mas somente em fevereiro de 1906 foram identificados os primeiros casos da doença em São Paulo.(1)

Em 1974, uma epidemia de meningite meningocócica assolou o Brasil. Despreparado para enfrentar o crescente número de casos, o regime militar censurou qualquer menção à doença nos meios de comunicação. Enquanto a moléstia se restringia às áreas mais carentes a proibição funcionou, mas quando os óbitos começaram a ocorrer nos bairros nobres do Rio de Janeiro e São Paulo, a notícia vazou e a pressão da opinião pública se fez sentir. O Governo promoveu, então, uma campanha nacional de vacinação contra a meningite com imunizantes importados.(2)

A meningite é definida como uma inflamação das

leptomeninges. Embora possa ser causada por bactérias, vírus ou raramente por fungos, a meningite bacteriana é uma complicação comum da sepse em crianças e deve ser tratada como uma emergência.(3)

As freqüências relativas com que as diferentes espécies bacterianas provocam meningite adquirida na comunidade dependem da idade. Atualmente, no período neonatal o *Streptococcus do grupo B* é o principal patógeno (quase 70%), seguido da *Escherichia coli*. Depois do período neonatal até os vinte e três meses de idade, as principais causas são constituídas pelo *Streptococcus pneumoniae* (45%) e *Neisseria meningitidis* (31%). Em indivíduos de dois a dezoito anos de idade, a *Neisseria meningitidis* é a principal causa, enquanto nos indivíduos com mais de dezoito anos o *Streptococcus pneumoniae* passa a constituir a causa mais comum.(3)

A *Listeria monocytogenes* é responsável por oito por cento dos casos de meningite bacteriana de um modo geral, porém apresenta uma freqüência máxima (cerca de 20%) no período neonatal e em indivíduos a partir de 60 anos de idade.(4) O *Haemophilus influenzae* tipo b era a causa mais comum de meningite em crianças com menos de quatro anos de idade, entretanto a incidência da doença caiu abruptamente graças ao advento da vacina conjugada contra o microorganismo.(3)

A meningite bacteriana (MB) é responsável por elevada morbidade e mortalidade em crianças, a despeito dos recentes avanços nos métodos diagnósticos, no tratamento antimicrobiano e de suporte, na monitorização e nos métodos profiláticos. Na época pré-antibiótica, a letalidade era de aproximadamente 100 % e os raros sobreviventes evoluíam com graves seqüelas neurológicas. Atualmente cerca de 5% a 40% das crianças ainda morrem em decorrência de MB, na dependência, entre outros fatores, da idade do paciente e do patógeno envolvido. As seqüelas neurológicas ocorrem em 5% a 30% dos sobreviventes, e devem-se principalmente ao retardo no estabelecimento do diagnóstico e no início do tratamento antimicrobiano eficaz.(5,6)

As meningites assépticas são assim chamadas por não serem causadas por agente bacteriano. Os vírus são os agentes mais comumente envolvidos nessas meningites e têm elevada prevalência na faixa etária pediátrica. Podem ainda estar envolvidos fungos e parasitas, principalmente se o paciente sofrer de algum tipo de imunodepressão. (1)

A diferenciação entre as meningites bacterianas e assépticas somente pode ser feita através do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). Clinicamente as meningites bacterianas costumam determinar estado

infecioso grave e o leucograma normalmente revela leucocitose com predomínio de neutrófilos. As meningites assépticas apresentam-se geralmente com sinais gerais leves, história de infecção de vias aéreas ou diarreia e o leucograma revela leucocitose com predomínio de linfócitos. A tríade de febre, cefaléia e vômitos costuma ser encontrada em crianças maiores de cinco anos e não é específica de meningites bacterianas ou assépticas. O exame do LCR revela habitualmente predomínio de polimorfonucleares (PMN) em meningites bacterianas e monomorfonucleares (MMN) em meningites virais enquanto a bioquímica do LCR mostra glicorraquia baixa nas meningites bacterianas em contraste com valores normais nas assépticas.(6)

Diante deste retardo no estabelecimento do diagnóstico e no início do tratamento, alguns estudos foram feitos para avaliar a epidemiologia das MB na infância. (7,8,9). Todos encontraram resultados semelhantes no que diz respeito da etiologia, mortalidade e tratamento, com diferenças relacionadas à época do estudo (se antes ou após a vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b).

Este estudo tem como objetivo comparar os achados clínicos e laboratoriais nas meningites assépticas e bacterianas em crianças de zero a 14 anos internadas na unidade de pediatria do HNSC de 2000 a 2004 e avaliar a existência de associação entre achados clínicos e laboratoriais e etiologia e prognóstico das meningites

Metodologia

Estudo transversal, descritivo-analítico, baseado em dados secundários.

Foram analisados os prontuários de todas as crianças de zero a 14 anos internadas no HNSC de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 com diagnóstico de meningite, tratando-se portanto de um estudo censitário no que diz respeito à amostra, excluindo-se apenas os sujeitos no período neonatal (zero a 28 dias).

Para a coleta foi utilizado um protocolo contendo as variáveis do estudo, sendo elas idade em meses, sexo, mês da internação, convênio de internação, diagnóstico etiológico da meningite segundo dados constantes no prontuário do paciente, dados clínicos presentes no prontuário e referidos no momento da internação (febre, vômitos, cefaléia...), dados do hemograma e glicemia (primeiro exame do paciente durante a internação), realização de culturas e resultado e dados do líquido coletado no momento do diagnóstico.

Os prontuários foram requisitados ao serviço de

arquivo médico após a busca eletrônica pelo diagnóstico geral meningites no centro de processamento de dados do hospital.

Os dados quantitativos foram apresentados em média como medida de tendência central e desvio padrão para dispersões. Os resultados qualitativos foram apresentados em números absolutos e relativos. As associações entre as variáveis foram testadas através do teste de ANOVA em uma via e χ^2 ou Fisher de acordo com o tamanho de cada variável. Foi considerado significativo se $p < 0,05$.

Resultados

Analisou-se um total de 63 prontuários de pacientes com a idade de 28 dias até 14 anos, e que foram internados com diagnóstico de meningite no Hospital Nossa Senhora da Conceição no período de 2001 a 2004. A amostra teve 38 (60%) pacientes do sexo masculino e 25 (40%) feminino, sendo 48 pacientes pelo Sistema Único de Saúde e 15 por convênios e privados. Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1.

O mês de junho foi o que agrupou mais casos de meningites, sem diferenças nas prevalências entre meningite bacteriana ou asséptica ($p = 0,5$).

Em relação aos sinais clínicos, observou-se que a diarreia foi encontrada em 4 pacientes com meningite bacteriana ($p = 0,03$) e nenhum caso encontrado nos pacientes com meningite asséptica.

A encefalite foi encontrada em 12 pacientes com diagnóstico de meningite asséptica ($p = 0,002$) e nenhum caso encontrado na meningite bacteriana. Os demais dados clínicos podem ser observados na Tabela 2.

Os dados laboratoriais analisados, quando comparadas meningites bacterianas e assépticas, apresentaram diferença estatisticamente significativa apenas com relação ao líquido, conforme pode ser observado na Tabela 3.

Na evolução dos 63 pacientes, foram encontrados 06 óbitos, sendo 03 em meningite asséptica e 03 em meningites bacterianas. Nos pacientes que foram a óbito, a medida de proteinorraquia foi de 297,17mg/dl em comparação a 95,74mg/dl dos pacientes que sobreviveram ($p = 0,008$). Não foi encontrada relação estatisticamente significativa quando associados tipo de convênio, tipo de meningite, sexo ou idade com o desfecho da meningite ($p > 0,1$).

Discussão

A distinção entre meningite bacteriana e asséptica pode muitas vezes ser difícil, principalmente se o tempo entre o início dos sintomas e a realização da punção lombar for muito curto. Habitualmente há um predomínio de PMN em meningites bacterianas e de MMN em assépticas.(6) Nesse estudo tal relação foi evidente, com 67% de PMN no LCR das meningites bacterianas e 16% no das assépticas. Tal resultado concorda com a maior parte da literatura consultada sobre o assunto, entretanto um estudo realizado na Pensilvânia comprovou que, no período de surto de enterovirose e na dependência da precocidade da realização da punção lombar, as meningites virais podem apresentar predomínio de PMN no LCR, o que deixaria esse parâmetro diagnóstico com baixo valor preditivo positivo para meningites bacterianas. (10)

A utilização de dados clínicos para diferenciar etiologicamente as meningites não se mostra eficaz. A evidência de que apenas 25% dos pacientes apresentaram a tríade clássica da meningite demonstra que, diferente de adultos, os sintomas inespecíficos estiveram mais presentes nos pacientes estudados, o que era esperado em virtude da média de idade dos pacientes situar-se em torno dos 5 anos. Mesmo em pacientes adultos a tríade clássica de meningite não é tão comum; Beek e col encontraram em uma coorte de pacientes com meningite bacteriana que apenas 44% daqueles confirmadamente com a doença haviam apresentado cefaléia, febre e vômitos como manifestação inicial.(11) Chama atenção o fato de que 77,8% dos pacientes com diagnóstico de meningite apresentaram febre. Tal dado remete ao pensamento de que não se pode esperar que todas as crianças com meningite terão febre, apesar de ser o sintoma mais encontrado no estudo.

Houve predominância do sexo feminino nas meningites bacterianas e masculino nas assépticas, o que está de acordo com a literatura($p=0,04$). No mês de junho, apesar de ser no qual ocorreu um maior número de casos de meningite, não houve diferença de prevalência entre meningite asséptica ou bacteriana. Tal resultado também não condiz muito com a literatura. Espera-se um predomínio de meningites no outono e no verão, e especificamente das meningites virais no verão, o que não foi observado no estudo. (7).

Exames laboratoriais foram utilizados para auxiliar no diagnóstico diferencial entre meningite bacteriana e asséptica. Entretanto, nenhum exame laboratorial além do exame do LCR mostrou diferença estatisticamente significativa entre meningite bacteriana e viral. A idéia

de que infecções virais cursam com leucograma com predomínio de linfócitos e bacterianas de neutrófilos (12) não foi confirmada no estudo, visto que tanto meningites virais como bacterianas tiveram média de leucócitos totais e percentual de neutrófilos semelhantes em amostra de sangue periférico.

Estudo realizado por Nigrovic demonstrou que a grande maioria dos casos de meningite bacteriana apresentou crescimento bacteriano no LCR.(13) Em nosso estudo, entretanto, o crescimento de bactéria no LCR ocorreu em uma parcela pequena da amostra, o que acabou por comprometer a análise do risco de mortalidade segundo agente etiológico.

Quando associamos dados clínicos e laboratoriais que pudessem ter algum valor prognóstico nas meningites em crianças, algumas particularidades foram encontradas. A taxa de letalidade nas meningites foi de 9,57%, sendo semelhante nas meningites bacterianas (10,7%) como já era de se esperar. Se tomarmos apenas os óbitos por meningites assépticas, a encefalite associou-se a um risco maior de óbito. A letalidade por meningite no período estudado situou-se dentro da faixa considerada normal que varia de 2 a 15%. (14) Estudo realizado na Bahia mostrou taxas de letalidade por meningite e 17,1%, sendo a proteinorraquia elevada e o comprometimento neurológico associados a um pior prognóstico. (15)

O valor da proteinorraquia em prever o prognóstico de pacientes com meningite já vem sendo estudado. A associação de sinais neurológicos graves (coma, convulsões), sinais de comprometimento sistêmico e alterações nos níveis de glicose e proteínas no LCR associaram-se a um maior risco de mortalidade em estudo em Amsterdã (11) e Shaaban e col., em estudo realizado em crianças com meningite bacteriana, colocam a proteinorraquia como um bom indicador prognóstico quando realizado na admissão, sem entretanto valor de seguimento ou de predição de seqüelas a longo prazo (16). Outros dois estudos colocam a proteína-C reativa no líquido como um bom marcador prognóstico, não encontrando boa relação de proteinorraquia com mortalidade. (17,18) No presente estudo, proteinorraquia elevada e presença de encefalite associaram-se a uma maior mortalidade.

Concluimos que os dados clínicos não foram úteis para diferenciar meningite bacteriana de asséptica. Os achados laboratoriais séricos não se mostraram eficazes na diferenciação etiológica das meningites. Tiveram valor prognóstico nas meningites a proteinorraquia elevada e a presença de encefalite.

Referências bibliográficas:

1. Borchardt JK. The history of bacterial meningitis treatment. *Drug News Perspect*. 2004; 17(3):219-24.
2. Carvalho ML. Histórico da doença. Ministério da Saúde. Brasília. Disponível in: <http://portalsaude.gov.br/porta1/SV5/Visualizar_texto.cfm?idtxr21746>. Acess: 25 jun. 2005.
3. Mantese OC, Hirano J, Santos IC, Castro E, Silva VM. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. *J Pediatr(Rio J)* 2002; 78(6): 167-74.
4. Fiocruz. Vacinas: história. Rio de Janeiro. Disponível in: <http://www.bio.fiocruz.br/internaivacinas_historia.htm>. Acess: 17 set. 2005.
5. Farag HFM, Abdel-Fattah MM, Youssri AM. Epidemiological, clinical and prognostic profile of acute bacterial meningitis among children in Alexandria, Egypt. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23(2): 95-101.
6. Romanelli Roberta M.C. et al. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. *J Pediatr, Rio J*, 2002; 78(1):24-30.
7. Lucena, Rita et al. Características clínicas e laboratoriais de meningites bacterianas em crianças. *Arq. neuropsiquiatr* 1996;54(4):571-6.
8. Vieira JF. Incidência de meningite em pacientes de 0 - 12 anos no Instituto de Medicina Tropical de Manaus. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2001 ;59(2): 427-42.
9. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infectious Diseases* 2005; 5(93). Disponível in: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/93>>.
10. Negrini B, Kelleher K J, Wald ER. Cerebrospinal Fluid Findings in Aseptic Versus Bacterial Meningitis *Pediatrics* 2000;105:316-319
11. Beek D, Spanjaard L, Gans J, Weisfelt M, reitsma JB, vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
12. Bonita EL et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. *BMC Infectious Diseases*. 2006; 6(68). Disponível in: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/68>>.
13. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-*Haemophilus influenzae* Era. *Pediatrics* *Pediatrics* 2002;110;712-719
14. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:389-394
15. Lucena R, Fonseca N, Nunes L, Cardoso A, Góes J, Correia MC, Cardose E, Queiros F, Anjos LP, Vila-Nova C, Melo A. Intra-hospital lethality among infants with pyogenic meningitis. *Pediatr Neurol*. 2005; 32(3): 180-3.
16. Shaaban SY, Girgis NI, Mansour MM, Yassin HÁ, Shikely KM. Prognostic value of cerebrospinal fluid protein content and leukocyte count in infants and childhood bacterial meningitis. *J Egypt Public health Assoc*. 1991; 66(3-4): 345-55.
17. Lovera D, Arbo A. Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis. *Trop Med Int Health*. 2005; 10(12):1235-41
18. Kirimi E, Tuncer O, Atas B, Caksen H, Uner A, Oner AF, Odabas D. Prognostic factors in children with purulent meningitis in Turkey. *Acta Med Okayama*. 2003;57(1): 39-44.

Tabela 1. Dados demográficos das meningites em crianças internadas na Unidade de pediatria do HNSC de 2001 a 2004.

	Total	Meningite asséptica	Meningite bacteriana	Valor de p
Sexo masculino	38	25	13	0,04*
Sexo feminino	25	10	15	0,04*
Idade (meses)	62,5 (DP 52,9)	62,8 (DP 50)	62,1 (DP 57,4)	1,0

Tabela 2. Dados clínicos das meningites em crianças internadas na Unidade de pediatria do HNSC de 2001 a 2004

	Total	Meningite bacteriana	Meningite asséptica	Valor de p
Febre	49	21	28	0,6
Vômitos	35	14	21	0,4
Cefaléia	27	13	14	0,3
Rigidez de nuca	21	9	12	0,6
Convulsão	16	5	11	0,2
Encefalite	12	0	12	0,004
Choque	8	7	1	0,002
Sonolência	5	2	3	0,6
Diarréia	4	4	0	0,03
Irritabilidade	3	1	2	0,6

Tabela 3. Dados laboratoriais das meningites em crianças internadas na Unidade de pediatria do HNSC de 2001 a 2004

	Total		Meningite bacteriana		Meningite asséptica		Valor de <i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Hemoglobina (g/dl)	11,42	2,01	11,24	1,95	11,6	2,07	0,5
Leucócitos totais (/mm ³)	11644	5389	12537	5752	10890	5030	0,2
Neutrófilos (% do total de leucócitos)	65,12	15	63,63	15,98	66,33	14,37	0,5
Linfócitos (% do total de leucócitos)	20,92	13,48	20,85	14,27	20,97	13,02	1,0
Plaquetas (/mm ³)	287.166	92.594	294.666	87.518	279.666	99.363	0,6
Proteinorraquia (mg/dl)	116	180,18	175,65	244,45	69,39	83,82	0,02
Glicorraquia (mg/dl)	56,32	25,79	42,65	29,11	67,09	16,49	< 0,001
Leucorraquia (/mm ³)	971,27	2526	2009	3571	215	37	0,004
Neutrófilos líquido (% do total da leucorraquia)	38,57	33,53	67,84	27,44	16,38	16,19	< 0,001

Endereço para correspondência:

Ana Carolina Lobor Cancelier
 Rua Cândido Freire Leão, 382-401
 Tubarão – 88705-040
 anacarolina@netuno.com.br