ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Meningite Bacteriana: Casuística de um Hospital Central: 1994-2007

Bacterial meningitis: Case Series from a Central Hospital: 1994-2007

/ A. Dias[1] / H. Rios[1] / F. Rodrigues[2]
/ L. Lemos[3] / A. F. Alves[4] / M. Félix[2]
/ M. H. Estêvão[3]

[1] Interna de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra
[3] Chefe de Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra
[4] Chefe de Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de Coimbra

Instituição:
Hospital Pediátrico de Coimbra

Correspondência:
Andrea Dias
Hospital Pediátrico de Coimbra
e-mail: sofia.andrea@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A introdução das vacinas conjugadas contra os gérmenes mais frequentes contribuiu para uma diminuição da incidência de meningite bacteriana, mantendo contudo considerável morbilidade em idade pediátrica.
Objectivo: Caracterização dos casos de meningite bacteriana internados num Hospital Central.
Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças com meningite bacteriana, internadas entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2007.
Resultados: Foram analisados 87 casos de meningite bacteriana, dos quais 66% eram do sexo masculino. A mediana de idades foi 1 ano e 8 meses. Sessenta e três por cento dos casos ocorreram na primeira metade do período de estudo. As bactérias mais frequentemente implicadas foram: *S.pneumoniae* (21%), *H. influenzae* (9%) e *N. meningitidis* (8%). No primeiro mês de vida todas as crianças foram tratadas com associação de antibióticos. Para além dos 3 meses o antibiótico de primeira escolha foi o Ceftriaxone (74%). Trinta e cinco crianças (40%) apresentaram complicações na fase aguda, sendo as convulsões a mais frequente em todas as idades. Quatro crianças faleceram (4,6%).
Conclusões: Verificou-se uma diminuição do número de meningites bacterianas registadas, sobretudo devida à redução importante das meningites por *H. influenzae*. O agente etiológico mais frequente foi o *S. pneumoniae*. A taxa de complicações agudas foi elevada, principalmente no período neonatal.

Palavras-chave: meningite bacteriana, gérmenes, antibioterapia

/ *Abstract*

Background: The introduction of conjugate vaccines against the main bacteria contributed to decrease the incidence of bacterial meningitis; however, its morbidity remains an important point of concern in paediatric age.
Aim: To analyse the cases of bacterial meningitis admitted to a paediatric central hospital.
Methods: Retrospective review of the notes of children admitted with bacterial meningitis, from January 1994 to December 2007.

Results: Eighty seven medical records were analysed, 66% of which were male. The median age was 1 year and 8 months. Sixty three per cent of the cases occurred in first half of the study period. The most frequent isolated microrganisms were: S. pneumoniae (21%), H. influenzae (9%) and N. meningitidis (8%). In the first month of life all children received treatment with association of antibiotics. Beyond three months of age, the first choice antibiotic was Ceftriaxone (74%). Thirty five children (40%) presented acute complications, with seizures being the most frequent in all ages. Four children died (4,6%).

Discussion: There was a reduction in the number of registered bacterial meningitis, especially given the decline of meningitis caused by H. influenzae. The most common aetiological agent identified was S. pneumoniae. The acute complications were frequent, mainly in neonatal period.

Key-words: *bacterial meningitis, bacteria, antibiotherapy*

/ Introdução

A Meningite Bacteriana (MB) é uma doença infecciosa grave, ainda com importante morbilidade em idade pediátrica. A vacinação contra os gérmenes mais frequentemente implicados tem alterado a epidemiologia desta infecção [1]. A *Neisseria meningitidis* e o *Streptococcus pneumoniae* são actualmente os principais agentes etiológicos [2], este último associado mais frequentemente à ocorrência de sequelas graves [2,3]. No entanto, outros factores contribuem para o prognóstico, nomeadamente a idade e a ocorrência de complicações na fase aguda. Entre as sequelas mais frequentes destaca-se o défice auditivo, lesões vasculares com consequente parésia e hidrocefalia. Contudo, estão muitas vezes presentes défices intelectuais mais subtis que implicam um acompanhamento diferenciado e prolongado [4-7].

O presente trabalho teve como objectivo analisar retrospectivamente os casos de MB diagnosticados e/ou tratados no nosso hospital nos últimos catorze anos, incidindo sobretudo em dados epidemiológicos, terapêutica e evolução. Pretende-se também fornecer uma perspectiva evolutiva relativamente à realidade da MB antes e depois da introdução das vacinas contra os principais agentes etiológicos.

/ Material e métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças com o diagnóstico de MB, internadas no nosso hospital no período de Janeiro de 1994 (ano em que teve início o processo de informatização clínica no nosso hospital), a Dezembro de 2007 (catorze anos). Foram incluídos na análise os casos cuja clínica e exames complementares eram compatíveis com o diagnóstico de MB, definida por um dos seguintes critérios laboratoriais: isolamento de gérmen no líquido cefalorraquídeo (LCR) e/ou detecção de antigénios bacterianos no LCR (aglutinação em látex, imunoeletroforese); ou pleocitose do LCR (>5 células; >25 células no período neonatal) associada a hiperproteinorráquia (proteínas >45mg%) e/ou hipoglicorráquia (glicose no LCR < 2/3 do valor da glicemia); ou hemocultura positiva e pleocitose do LCR associada a hipoproteinorráquia e hipoglicorráquia. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, distribuição anual e sazonal, proveniência, etiologia, identificação de gérmen e antibiograma, tratamento e complicações agudas. A avaliação das sequelas não foi incluída nesta análise.

Para a análise estatística foi usado o programa Excel 2003 para Windows.

Efectuou-se a comparação dos resultados com os dados de dois estudos realizados em hospitais distritais (Braga e Leiria).

/ Resultados

Nos últimos catorze anos foram diagnosticados e/ou tratados no nosso hospital 106 casos de MB. Excluíram-se desta análise nove casos de crianças com meningite recorrente e dez situações de MB em crianças com derivação ventrículo-peritoneal.

O estudo incidiu sobre um total de 87 casos de MB, 66% (57) do sexo masculino. As suas idades oscilaram entre os cinco dias e os onze anos, com uma média de dois anos e nove meses e mediana de um ano e oito meses. Oito crianças tinham idade inferior a 1 mês (9%); dez tinham entre 1-3 meses (12%) e 69 tinham mais de 3 meses (79%).

Registaram-se em média seis casos/ano, com um mínimo de um caso em 2003 e um máximo de catorze casos em 1999. Sessenta e três por cento das MB ocorreram nos primeiros sete anos do estudo (1994-2000), correspondentes à era pré-vacinal. Verificou-se uma maior incidência de casos entre os meses de Dezembro e Maio (62% dos casos). Relativamente à proveniência, 48% das crianças foram trazidas ao Serviço de Urgência vindas directamente do domicílio, 31% (27 crianças) foram transferidas de outro hospital (16/27 na primeira metade do estudo) e 18% foram enviadas pelo Médico Assistente.

A punção lombar (PL) foi realizada em todas as crianças. Trinta e sete crianças (43%) receberam antibiótico antes da realização da PL; a 27 o antibiótico foi prescrito no ambulatório, antes da admissão hospitalar; em dez, pela instabilidade clínica inicial, a PL foi efectuada depois de iniciada antibioterapia em regime de internamento. Não foi possível identificar o agente etiológico em 48% dos casos. Foi isolado o gérmen em cultura em 33 (49%) dos 68 casos. A pesquisa de antigénios capsulares bacterianos foi efectuada em 52 casos, sendo positiva em catorze (27%), permitindo o diagnóstico etiológico adicional em oito casos, nos quais a cultura de LCR foi negativa ou não foi efectuada. Em quatro casos a identificação do gérmen foi possível através da hemocultura. Os gérmenes mais frequentemente implicados foram o *S. pneumoniae* em 18 casos (21%), o *H. influenzae* em oito casos (9%) e a *N. meningitidis* em sete casos (8%) **(Figura 1)**. Em quatro crianças com vacinação para o *H. influenzae* tipo b foi isolada esta bactéria, mas em nenhum dos casos foi tipificada – duas crianças de cinco e seis anos, em 2001 e 2006 respectivamente, com esquema de vacinação completo; uma criança de cinco meses, em 1997, apenas com uma dose de vacina; e uma criança de seis meses, em 2002, com duas doses de vacina. Em duas crianças com vacina conjugada pneumocócica heptavalente foi isolada esta bactéria, tendo sido identificado um serotipo não vacinal em ambas (7F). Dos restantes casos, naqueles em que foi possível apurar informação acerca do estado de vacinação, as crianças não estavam imunizadas para o agente causal. A distribuição dos gérmenes isolados ao longo dos anos é apresentada na **Figura 2**.

Ao analisarmos a distribuição de gérmen por grupo etário **(Figura 3)**, no primeiro mês de vida os gérmenes implicados foram: *Streptococcus* do grupo B, *Streptococcus bovis* tipo B, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Gemella morbillorum*; no grupo etário entre um e três meses começa a identificar-se o *S. pneumoniae* como agente causal, tornando-se este notoriamente predominante acima dos três meses. Das crianças transferidas de outros hospitais e nas quais foi isolado gérmen, identificou-se principalmente *S. pneumoniae* (6/16 crianças).

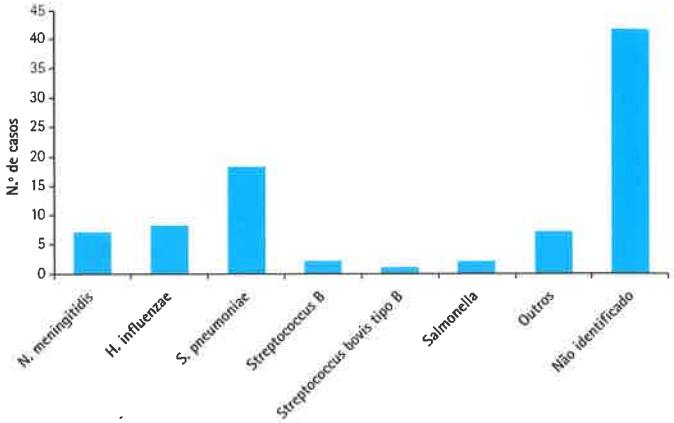

Figura 1 - Etiologia das meningites bacterianas: 1994-2007

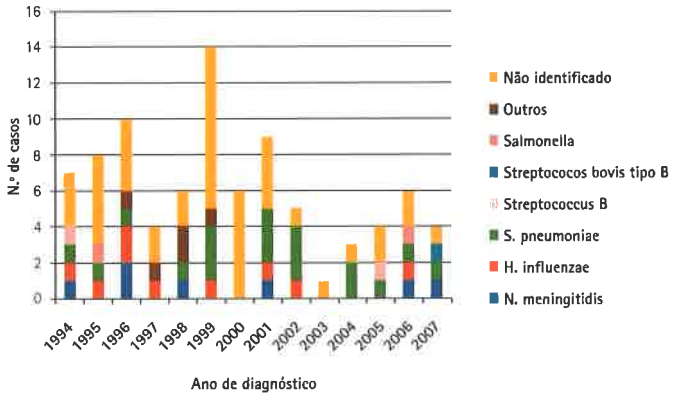

Figura 2 - Distribuição de gérmen por ano

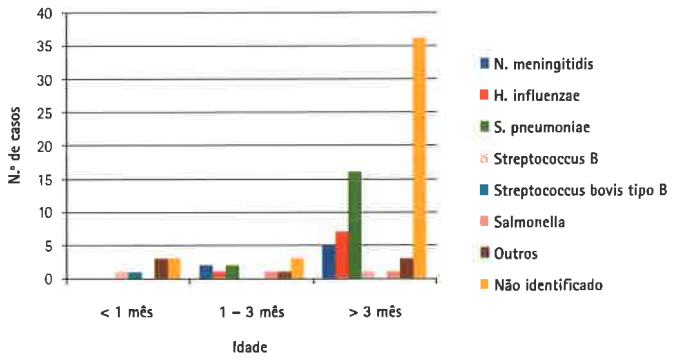

Figura 3 - Distribuição de gérmen por grupo etário

QUADRO I – DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E MICROBIOLÓGICOS DE MENINGITE BACTERIANA EM TRÊS HOSPITAIS

	Coimbra HP	Leiria HSA	Braga HSM
Período estudo	1994-2007 (14A)	1994-2005 (12A)	2000-2006 (7A)
n	87	49	42
Idade (mediana)	1A 8M (5D-11A)	3A (4M-14A)	2A (3M-17,5ª)
Cultura LCR +	49%	76%	78,6%
Antibiótico prévio	35	?	?
Gérmenes:			
N. meningitidis	8%	48%	66,7%
S. pneumoniae	21%	12%	21,3%
H. influenza	9%	12%	0%
Tratamento (%)	Ceftriaxone 61%; Ceftriaxone + Vancomicina 15%	Ceftriaxone 83,7%; Ceftriaxone + Vancomicina 12%	Ceftriaxone 97,6%; Ceftriaxone + Vancomicina 7%
Complicações	35 (40%)	4 (8,2%)	13 (31%)
Morte	4 (4,6%)	0	1 (2,4%)

Ao longo dos anos houve uma diminuição do número de MB, mantendo-se, no entanto, relativamente estável, o número de casos provocados pelos agentes etiológicos principais, nomeadamente *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* (**Figura 2**). A partir do ano de 2001 foram apenas identificadas *N. meningitidis* do serogrupo B (previamente a serotipagem não era realizada de forma sistemática). Dos *S. pneumoniae* isolados em cultura de LCR e/ou hemocultura e para os quais foi possível ter acesso ao antibiograma (*n=14*), seis apresentavam susceptibilidade intermédia à penicilina, sendo todos susceptíveis ao ceftriaxone/cefotaxime e à vancomicina. Nos casos de *N. meningitidis* (n=4) e de *H. influenzae* (n=4) em que foi conhecido o antibiograma não havia resistências ao ceftriaxone/cefotaxime.

A maioria das crianças recebeu tratamento antibiótico em monoterapia (62%), tendo sido excepção o primeiro mês de vida. Neste grupo etário todas as crianças foram tratadas com associação de antibióticos, sendo a mais frequente ampicilina e cefotaxime (4) ou aminoglicosídeo (2). O antibiótico mais frequentemente utilizado foi o ceftriaxone (61%), principalmente nas crianças com mais de três meses e maioritariamente em monoterapia (73%). A vancomicina foi usada como terapêutica inicial em associação ao ceftriaxone, até se conhecer o antibiograma, apenas em quatro casos: numa criança com ruptura de mielomeningocelo, numa criança com traumatismo cranioencefálico prévio e fístula de LCR, num recém-nascido com choque séptico associado e numa criança previamente saudável. Nos casos restantes, em que foi usada vancomicina, a sua associação deveu-se a agravamento clínico e/ou laboratorial e/ou imagiológico (evidência de abcesso ou derrame subdural na TAC-CE). A dexametasona foi utilizada como terapêutica coadjuvante em 25 crianças, principalmente nas MB por *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* e sobretudo nos primeiros anos do estudo (depois de 2002 foi apenas associada num caso).

Houve complicações na fase aguda da doença em 35 crianças (40%), sendo mais frequentes no primeiro mês de vida, em seis das oito crianças deste grupo etário. As complicações mais comuns foram: convulsões (21), coma (5), hidrocefalia (5), abcesso cerebral (4), hemiparésia (4), derrame subdural (3), encefalite (3), paragem cardio-respiratória (3), outras (20), tais como: encefalite, empiema subdural e síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética. A maioria das crianças (85%) teve alta para o domicílio. Faleceram quatro crianças (4,6%): uma de cinco anos com meningite por *S. aureus* meticilino-resistente, na sequência de herniação transtentorial; uma de doze meses, sem identificação de gérmen, num contexto de púrpura fulminante e choque séptico; uma de dois meses com meningite por *Salmonella spp*; e uma criança de 16 dias com ruptura de mielomeningocelo e MB por *Pseudomonas aeruginosa*.

A comparação dos resultados deste estudo com os de Braga [10] e Leiria [11] relativamente a dados sócio-demográficos, epidemiológicos e clínicos, é apresentada no **Quadro I**.

/ Discussão e Conclusões:

A MB continua a ser uma causa frequente de morbilidade na criança, cujas consequências se estendem muito para além do período agudo de doença [4,7,8]. Registou-se contudo uma diminuição do número de casos de MB diagnosticados e/ou tratados nos últimos anos (63% dos casos ocorreram na primeira metade do estudo). Para tal contribuiu não apenas a introdução de novas vacinas, mas provavelmente uma referenciação menos frequente dessas crianças para a nossa instituição (foram transferidas de outro hospital 27 crianças, 16 delas na primeira metade do estudo).

O grupo etário predominante foi o das crianças com mais de três meses (79%).

Todos os casos foram submetidos a PL, destacando-se a baixa taxa de isolamento de gérmen (49%), quando comparados com dados de estudos similares [8-10]. Como referido por alguns autores,

uma explicação para este facto poderá estar na grande percentagem de crianças que efectuou antibioterapia prévia à realização de PL [2,3,8]. Apesar de tudo, verificou-se uma maior percentagem de isolamento de gérmen na cultura de LCR na segunda metade do estudo (43,6% *vs* 66,7%), o que poderá dever-se a um esforço para a optimização das condições técnicas. A identificação de antigénios bacterianos capsulares e a hemocultura permitiram a identificação adicional do gérmen etiológico em algumas das situações nas quais a cultura de LCR foi negativa ou não foi efectuada. O *S. pneumoniae* foi o principal agente causal (21%), o que difere de outros estudos nacionais e internacionais, nos quais o agente mais frequentemente identificado na era pós-vacinal é a *N. meningitidis* [3,9-11].

Embora seja reduzido o número de gérmenes e respectivos antibiogramas, destaca-se a baixa taxa de resistência aos antibióticos comummente usados no tratamento das bactérias mais frequentemente implicadas, nomeadamente ausência de resistência do *S. pneumoniae* a da *N. meningitidis* às cefalosporinas de 3.ª geração.

A antibioterapia foi orientada pelo factor idade e provável agente etiológico implicado. Deste modo, no primeiro mês de vida e em algumas crianças com idade entre um e três meses foi usada uma associação de antibióticos, nomeadamente a ampicilina e o cefotaxime ou um aminoglicosídeo; e em crianças acima dos três meses foi usado mais frequentemente o ceftriaxone. Recorreu-se à associação de vancomicina sobretudo em situações de agravamento clínico, laboratorial ou imagiológico no decurso da doença. Motivados pela elevada taxa de resistência do *S. pneumoniae* aos β-lactâmicos nalguns países, alguns autores advogam a associação inicial de vancomicina ao ceftriaxone, sendo descontinuada após conhecimento do antibiograma [2].

O uso de dexametasona como terapêutica coadjuvante na MB reveste-se de controvérsia [12,13]. Alguns estudos demonstraram benefício, sobretudo em situações de meningite pneumocócica fora do período neonatal [3,13,14]. Contudo, um estudo observacional multicêntrico recente mostrou ausência de melhoria em termos de sobrevida em crianças com MB, independentemente da idade e da etiologia [15]. Os autores são unânimes relativamente à necessidade de mais estudos que possam demonstrar o benefício da corticoterapia adjuvante, sobretudo em subgrupos específicos de doentes [15-18].

Nas duas décadas abrangidas pelo estudo assistiu-se à introdução no mercado e no Programa Nacional de Vacinação (PNV) de vacinas conjugadas contra os principais agentes causais. À semelhança do que foi observado noutros países, verificou-se uma redução da MB por *H. influenzae* após a adopção da vacinação universal anti-Hib em 2000 em Portugal [1,9,19]. Na série de Braga, referente na totalidade à era pós-vacinal, não foram registadas MB devidas a este agente etiológico [10]. Relativamente à vacina anti-meningococo C (comercializada em 2001 e introduzida no PNV em 2006) não foram registados casos de MB devidos a este serogrupo a partir do ano 2000. O impacto da vacina anti-pneumocócica heptavalente (comercializada desde 2001 e não incluída no PNV), ainda não foi tão evidente no nosso estudo, mantendo-se o número de MB causadas por este gérmen relativamente estável ao longo dos anos, no entanto a pequena dimensão da amostra limita esta avaliação. Nenhuma criança vacinada teve identificação de um serotipo vacinal.

A meningite bacteriana na baixa idade é motivo adicional de preocupação, atendendo às consequências nefastas numa faixa etária não abrangida ainda pelo esquema de vacinação e causada por gérmenes para os quais ainda não há vacinas disponíveis. A administração de antibioterapia intra-parto às mulheres de alto risco contribuiu para a redução da doença provocada pelo *Streptococcus* tipo B, no entanto revela-se ineficaz para os casos de início tardio [2].

A taxa de complicações agudas, onde predominaram as convulsões bem como a taxa de mortalidade está de acordo com a verificada noutros estudos semelhantes [2,3]. Em relação aos outros centros a nível nacional (Leiria e Braga), verificou-se uma taxa superior de complicações no nosso hospital, o que poderá estar relacionado com o facto de se tratar de um centro de referência para as situações que necessitam de cuidados mais diferenciados.

O facto de se tratar de um estudo retrospectivo impõe algumas limitações, pelo que se optou por não abordar as sequelas a longo prazo. São sobretudo frequentes o défice auditivo e o atraso de desenvolvimento, nomeadamente a nível da linguagem. Algumas destas sequelas podem ser rastreadas ainda durante o internamento ou no primeiro mês após a alta; no entanto, outras, como as alterações do comportamento e aprendizagem, mais subtis, exigem um acompanhamento mais prolongado, pelo menos até à idade escolar [5,7]. Apresenta-se contudo a experiência institucional da evolução da MB na criança antes e depois da introdução no nosso país de vacinas dirigidas aos principais agentes etiológicos.

A epidemiologia da MB sofreu profundas alterações na última década e perspectivam-se mudanças futuras face à comercialização de vacinas incluindo novos serotipos dos gérmenes mais frequentemente envolvidos.

/ Bibliografia

1. Dery M, R Hasbun, *Changing epidemiology of bacterial meningitis.* Curr Infect Dis Rep, 2007. 9: 301-7.

2. Sáez-Llorens X. *Bacterial meningitis in children.* The Lancet, 2003. 361(9375): 2139-2148.

3. Chavez-Bueno S, McCracken GH. *Bacterial meningitis in children.* Pediatr Clin North Am, 2005. 52(3): 795-810.

4. Pentland LM, Anderson VA, Wrennall JA. *The implications of childhood bacterial meningitis for language development.* Child Neuropsychol, 2000. 6(2): 87-100.

5. Oostenbrink R, Moons KGM, Moll HA. *Sequelae after Bacterial Meningitis in Childhood.* Scand J Infect Dis, 2002. 34: 379-382.

6. Dickinson FO, Perez AE. *Bacterial meningitis in children and adolescents: an observational study based on the national surveillance system.* BMC Infect Dis, 2005. 5: 103.

7. Anderson V, et al. *Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset.* J Pediatr Psychol, 2004. 29(2): 67-81.

8. Narkeviciute I, et al. *Aetiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children.* Scand J Infect Dis, 2006. 38(9): 782-7.

9. Duque F, Xavier B. *Meningite Bacteriana: casuística de 1994-2005.* Saúde Infantil, 2006. 28(3): 7-13.

10. Sampaio B, Nunes S, Félix L, Antunes H. *Bacterial meningitis: 2000-2006 São Marcos Hospital Experience.* In: editores do livro de resumos. Livro de resumos ESPID, 2007.

11. Bingen E, et al., *Bacterial meningitis in children: a French prospective study.* Clin Infect Dis, 2005. 41(7): 1059-63.

12. Yogev R, Guzman-Cottrill J. *Bacterial meningitis in children: critical review of current concepts.* Drugs, 2005. 65(8): 1097-112.

13. Van de Beek D, et al. *Corticosteroids for acute bacterial meningitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): CD004405.

14. Chaudhuri A. *Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis.* Lancet Neurol, 2004. 3(1): 54-62.

15. Mongelluzzo J, Mohamad Z, Have TR, et al. *Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis.* JAMA. 2008; 299: 2048-2055.

16. Taha M-K, Alonso J-M. *Corticosteroids for bacterial meningitis.* N Engl J Med. 2008; 358: 1400.

17. Sibery GK, McMillan JA. *Corticosteroids for bacterial meningitis.* N Engl J Med. 2008; 358: 1400.

18. Scarborough M, Gordon S, Peto T. *Corticosteroids for bacterial meningitis.* N Engl J Med. 2008; 358: 1401.

19. Makwana N, Riordan FA. *Bacterial meningitis: the impact of vaccination.* CNS Drugs, 2007. 21(5): 355-66.