

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

FATORES PROGNÓSTICOS NA MENINGITE PNEUMOCÓCCICA

ORIENTADORES: Ronaldo Melo da Silva

Lúcio José Botelho

AUTORES : Nilza Medeiros Perin

Rodrigo Silva Boabaid

1989

ÍNDICE

RESUMO.	01
INTRODUÇÃO.02
CASUÍSTICA E MÉTODOS.03
RESULTADOS.05
DISCUSSÃO11
ABSTRACT.16
AGRADECIMENTO17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.18

RESUMO

Estudou-se 67 casos de meningite pneumocócica no Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Florianópolis, Santa Catarina, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1989.

Obteve-se um índice de letalidade geral de 26,86%.

Foram analisados os seguintes fatores prognósticos: idade, presença de coma, convulsões, pleocitose discreta no LCR, septicemia, hemiparesia, hipoglicorraquia, leucopenia e hiperproteinorraquia.

Evidenciou-se correlação estatisticamente relevante em relação ao óbito para os fatores coma, pleocitose discreta e hipoglicorraquia, em ordem decrescente de importância, quando aplicada análise de regressão múltipla.

I) INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* continua sendo um dos três agentes mais freqüentemente responsáveis pelas meningites bacterianas em crianças (8,12).

A meningite pneumocócica tem, habitualmente, uma evolução grave, acompanhando-se não raro de sérias complicações, provocando seqüelas e atingindo elevados índices de letalidade (1,6,9).

Diversos elementos prognósticos são apontados como tendo influência no decurso e no resultado final da doença. Entre eles estão: idade, alterações no estado de consciência, septicemia, crises convulsivas, hipoglicorraquia, leucopenia, hiperproteino_rraquia e grau de pleocitose no líquido céfalo-raquidiano (LCR) (7,13,15).

No entanto, esses elementos têm sido investigados isoladamente como causadores ou não de maiores taxas de letalidade, o que lhes confere limitada representatividade.

O presente estudo consiste em uma análise dos diferentes fatores prognósticos tomados em conjunto, o que proporciona uma visão mais fiel do valor intrínseco de cada um deles na evolução da meningite pneumocócica.

II) CASUÍSTICA E MÉTODOS

Efetuuou-se um estudo do tipo descritivo, exploratório e transversal, tendo como fonte os registros de crianças internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis, Santa Catarina, no período compreendido entre janeiro de 1980 a dezembro de 1989, com meningite pneumocócica comprovada através de cultura de LCR (61 casos), hemocultura (3 casos) e testes de aglutinação pelo latex no LCR (3 casos). Obteve-se um total de 67 pacientes, com idades variando de 1 mês até 13 anos.

A associação de ampicilina e cloranfenicol foi a modalidade de antibioticoterapia mais empregada (50% dos pacientes tratados), seguida de ampicilina (27,27%) e penicilina (22,72%) isoladas, nas doses usualmente recomendadas (2,8). Todos os pacientes considerados em estado grave foram tratados em Unidade de Terapia Intensiva.

Foram considerados como prováveis fatores prognósticos: idade; estado de consciência, crises convulsivas, sinais neurológicos focais e septicemia, presentes até 48 horas após ingresso hospitalar; leucopenia, grau de pleocitose no LCR, hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia, na primeira amostra de sangue e LCR, previamente a antibioticoterapia administrada a nível hospitalar.

Incluiu-se somente as convulsões que se manifestaram até 48 horas depois do início do tratamento com antimicrobianos.

O estado de consciência foi classificado em vigília, sonolência e coma, sendo que para o coma não houve subdivisões para a intensidade do mesmo.

Admitiu-se hemiparesia como indicadora da presença de manifestações neurológicas focais.

Definiu-se como leucopenia uma contagem total de leucócitos no sangue periférico igual ou inferior a 4.000 células por mm^3 (11).

Hipoglicorraquia severa foi conceituada como teor de glicose no líquido igual ou menor que 5 mg/dl.

A celularidade do LCR foi categorizada de acordo com a seguinte contagem: (a) pleocitose discreta: até 100 células/ mm^3 ; (b) pleocitose moderada: 101 a 2.000 células/ mm^3 ; (c) pleocitose acentuada: acima de 2.000 células/ mm^3 .

Os níveis de proteínas no LCR foram agrupados em: (a) proteinorraquia normal: até 40 mg/dl; (b) hiperproteinorraquia discreta: de 41 a 200 mg/dl; (c) hiperproteinorraquia moderada: de 201 a 500 mg/dl; (d) hiperproteinorraquia acentuada: acima de 500 mg/dl.

Para mensurar a importância dos fatores prognósticos já relacionados, primeiramente foram descritas as variáveis de acordo com sua ocorrência e associadas ao óbito pelo teste do qui quadrado, sendo a seguir agrupadas em regressão múltipla para análise final.

III) RESULTADOS

Das 67 crianças da presente série 18 (26,86%) evoluíram para o óbito.

Com idade entre 1 e 12 meses incompletos havia 44 crianças (65,71%), enquanto que 23 pacientes tinham 1 ou mais anos de vida (34,29%). Nestes dois grupos ocorreram 15 e 3 óbitos, respectivamente, não sendo estatisticamente significativa a diferença de letalidade entre eles (Tab. I).

Houve septicemia em 7 pacientes, e 2 deles foram a óbito (28,57%). Os 60 casos restantes não apresentaram o fator de risco, havendo 16 óbitos (26,66%), não existindo, portanto, associação estatística entre septicemia e letalidade (Tab. I).

Crises convulsivas acometeram 46 crianças (68,70%), e destas 14 evoluíram para o óbito (30,43%). Daqueles 21 pacientes que não convulsionaram, 4 (19,04%) obituaram, não havendo diferença estatística significativa em relação a presença ou não deste fator na evolução da meningite pneumocócica (Tab. I).

Nas primeiras 48 horas de tratamento permaneceram vigis apenas 6 pacientes (8,96%), estavam sonolentas 45 crianças (67,16%), 15 apresentavam-se em coma (22,39%) e uma criança tinha estado de consciência não registrado. Nenhum dos pacientes em vigília foi a óbito, mas 12 (80,00%) daqueles em coma tiveram evolução fatal, proporcionando uma relação estatística extremamente significativa entre coma e óbito (Tab. I).

A hemiparesia esteve presente em 6 pacientes, e um deles foi a óbito (16,66%). Estava ausente em 61 pacientes, e neste

grupo 17 (27,86%) evoluíram para o óbito. A diferença de letalidade entre os 2 grupos não tem significância estatística (Tab. I).

A análise do hemograma mostrou que 4 pacientes tinham 4.000 leucócitos ou menos por milímetro cúbico no sangue periférico, observando-se que 2 deles foram a óbito. A contagem leucocitária era normal ou elevada nos restantes 63 casos, com 16 casos fatais. Os estudos estatísticos concluíram que não há correlação entre leucopenia e óbito (Tab. I).

A celularidade no LCR por ocasião da admissão hospitalar mostrou em 7 casos (10,45%) pleocitose discreta, 57 pacientes tinham pleocitose moderada e em somente 3 casos (4,48%) havia pleocitose acentuada. Entre os pacientes que apresentaram pleocitose discreta, 5 casos fatais (71,42%) foram encontrados. Já no grupo das crianças com pleocitose moderada e acentuada, verificou-se uma menor letalidade (21,66%).

A análise através do qui quadrado evidenciou uma forte associação entre pleocitose discreta e a ocorrência de óbito (Tab. I).

Acentuada redução dos níveis de glicose no LCR esteve presente em 30 pacientes, com 43,33% de letalidade. Nos demais 37 pacientes a hipoglicorraquia estava ausente, ocorrendo 5 óbitos (13,51%). A aplicação de testes estatísticos comprova a importância do fator de risco hipoglicorraquia no prognóstico da meningite pneumocócica (Tab. I).

Tabela I - Relação entre os fatores de risco da meningite pneumocócica e a letalidade.

FATOR	N	ÓBITOS	%	P
PROGNÓSTICO				
IDADE				
1m a 12m	44	15	34,09	NS
1 ano ou +	23	3	13,04	
SEPTICEMIA				
presente	7	2	28,57	NS
ausente	60	16	26,66	
CONVULSÃO				
presente	46	14	30,43	NS
ausente	21	4	19,04	
COMA (1)				
presente	15	12	80,00	< 0,001
ausente (2)	51	5	9,80	
HEMIPARESIA				
presente	6	1	16,66	NS
ausente	61	17	27,86	
LEUCOPENIA				
presente	4	2	50,00	NS
ausente	63	16	25,39	
PLEOCITOSE DISCRETA				
presente	7	5	71,42	< 0,05
ausente	60	13	21,66	
HIPOGLICORRAQUIA				
presente	30	13	43,33	< 0,05
ausente	37	5	13,51	

(1) - 1 paciente com nível de consciência não registrado foi excluído

(2) - Inclui pacientes com sonolência.

A quantificação do teor de proteínas no LCR demonstrou que 3 pacientes (4,47%) tinham proteinorraquia considerada normal, e neste grupo não houve nenhum óbito. Entre as 60 crianças com proteinorraquia classificadas como discreta e moderada, encontrou-se o maior número de óbitos: 16 (26,66%). Não se encontrou casos com evolução fatal entre os pacientes com mais de 500 mg/dl de proteínas (2) e tampouco entre os que as proteínas do LCR não foram dosadas (2). A análise estatística provou que não há relação significativa entre o teor aumentado de proteínas no LCR e o prognóstico da doença em questão (Tab. II).

Tab. II - Relação entre proteinorraquia e óbito

PROTEINORRAQUIA	N	ÓBITOS	%
mg/dl			
até 40	3	-	-
41 a 200	36	8	22,22
201 a 500	24	8	33,33
acima de 500	2	-	-

N= 65

$\chi^2 = 0,003$

P= NS

O teste de regressão múltipla demonstra, quando são fixadas todas as variáveis, que o fator coma é o mais diretamente relacionado ao óbito, apresentando p menor que 0,001. A ele seguem-se

pleocitose discreta, com p menor que 0,05 e hipoglicorraquia, com p menor que 0,15, evidenciando-se uma redução na significância desta última (Tab. III).

Tabela III - Análise por regressão múltipla dos fatores prognósticos da meningite pneumocócica

FATOR PROGNÓSTICO	VALOR DE "T"	P
Coma	6,58	<0,001
Pleocitose Discreta	2,06	<0,05
Hipoglicorraquia	1,43	<0,15
Idade	0,40	NS
Septicemia	0,10	NS
Convulsão	0,33	NS
Hemiparesia	0,26	NS
Leucopenia	0,01	NS
Hiperprot. Acentuada	0,08	NS

Ao tomarmos somente as 3 variáveis acima, aumenta a significância das duas últimas, obtendo-se para pleocitose discreta p menor que 0,02 e continuando a hipoglicorraquia com baixa significância (p menor que 0,10). O coma permanece com uma importância extremamente alta, fortemente associado ao óbito. (Tab. IV).

Tabela IV - Fatores prognósticos. Análise por regressão múltipla

FATOR PROGNÓSTICO	VALOR DE "T"	P
Coma	7,22	<0,001
Pleocitose Discreta	2,32	<0,02
Hipoglicorraquia	1,70	<0,1

IV) DISCUSSÃO

A importância do estudo e compreensão dos fatores envolvidos no prognóstico da meningite pneumocócica reside na possibilidade de se poder identificar os pacientes que estão mais sujeitos a uma evolução desfavorável da doença, a fim de que medidas terapêuticas mais agressivas possam ser instituídas.

Considerando-se os 3 agentes mais comumente implicados na etiologia das meningites bacterianas, o *Streptococcus pneumoniae* é aquele que se associa ao pior prognóstico e também a uma maior incidência de seqüelas (1,2,8,9,14,16).

Há notável variação no que se refere aos índices de letalidade (13 a 60%) nas diversas séries que incluem crianças, adultos e idosos (1). Nas crianças, índices de 10,8 a 63% são referidos (4,9). Entre os 67 casos estudados constatamos 18 óbitos (26,86%), valor este que se situa entre os anteriormente citados.

Tem sido descrita uma incidência maior de meningite pneumocócica em menores de 1 ano de idade, bem como uma alta taxa de mortalidade nesta faixa etária, relacionando-a com mau prognóstico (9,16). Do mesmo modo, encontramos uma alta percentagem de lactentes entre os casos estudados (65,71%). A taxa de letalidade para esta faixa etária (34,09%) não tem significância estatística, mas é consideravelmente maior do que aquela calculada para os maiores de 1 ano de idade (13,04%).

A septicemia é uma complicação que pode surgir no transcorrer de infecções pelo *Streptococcus pneumoniae* e outros germes gram positivos (7), tendo ocorrido em 7 das 67 crianças estudadas,

dentre as quais 2 foram a óbito (28,57%). Contrastando com outras casuísticas (4,15), que afirmam ser a septicemia um elemento agravante do prognóstico, não encontramos respaldo estatístico no que se refere à influência da septicemia nos índices de letalidade de meningite pneumocócica. Não se exclui todavia, a possibilidade de ter ocorrido um sub-registro da septicemia nos prontuários examinados, configurando-se dessa forma uma limitação à real definição do papel desta variável em relação ao prognóstico.

As crises convulsivas são a complicação neurológica mais frequente na evolução das meningites bacterianas (12), atingindo uma incidência de até 31% na meningite pneumocócica (9). As convulsões são amiúde consideradas sinal de mau prognóstico nas meningites em crianças (5,7,9,12,15). No presente estudo, entre os 46 pacientes (68,65%) que convulsionaram, encontrou-se 14 óbitos (30,43%). Divergindo de outros relatos, não houve piora considerável do prognóstico daqueles pacientes que apresentaram crise convulsiva, uma vez que, do ponto de vista estatístico, o índice de letalidade deste grupo não é significativamente maior que aquele encontrado entre as crianças que não apresentaram esta intercorrência. Ainda assim, vale ressaltar que as convulsões foram estudadas apenas em relação a sua presença ou não no decurso da doença. Não foram descritas o tipo de crise, a duração, estado de mal convulsivo, refratariedade ao tratamento, não se podendo afastar a idéia que tais características possam vir a alterar a influência das crises convulsivas sobre o prognóstico.

O comprometimento do estado de consciência tem sido largamente implicado como sinal de gravidade do quadro de meningite (1,3,4,5,7,14,15,16). A presença de coma no momento da admissão ou até 48 horas do início do tratamento demonstrou ter relação altamente

significativa com mau prognóstico: a letalidade entre os comatosos atingiu 80,00%, enquanto que entre os vigis não houve óbitos, ressaltando a importância deste fator de risco como elemento preditivo de valor no desfecho da doença.

Na maioria dos casos, os sinais focais estão presentes na admissão ou se manifestam dentro das primeiras 48 a 72 horas do início da doença. Admite-se que sejam causados por fenômenos eletrofisiológicos pós-críticos do SNC, por necrose cortical ou vasculite oclusiva (5). A incidência de hemiparesia entre os 67 casos estudados foi de 8,95%, semelhante àquele encontrado por Dodge e Swartz (5)(8,92%). Assim como relatado por Baird e cols (1), não se evidenciou associação entre o surgimento de sinais focais e uma maior letalidade.

Observou-se leucopenia no hemograma inicial de apenas 4 pacientes, e 2 deles tiveram evolução fatal. Embora outros estudos tenham apontado a leucopenia como dado indicador de prognóstico sombrio (4,13), em nossa amostragem não houve comprovação da associação deste fator com agravamento do prognóstico da meningite pelo pneumococo. Contudo, pode-se notar que houve distribuição equivalente de pacientes leucopênicos entre os que foram a óbito e os sobreviventes, limitando estatisticamente a análise do fator.

A contagem de células inflamatórias presentes no LCR é um parâmetro indicativo do grau de acometimento da barreira hêmato-encefálica. Existem divergências entre os autores no tocante à influência do número de leucócitos no LCR sobre o prognóstico das meningites bacterianas. Baird e cols. (1) propõem que uma pleocitose discreta seja indicativa de mau prognóstico, enquanto que outros estudos (4) apontam a celularidade crescente no LCR como agravante da

doença. Há ainda aqueles que afirmam não existir relação entre pleocitose e prognóstico (7,14). Entre 67 casos estudados encontramos 7 que continham menos de 100 células por mm^3 na primeira amostra de LCR, sendo que 5 deles foram a óbito (71,42%). Esses dados sugerem que a pleocitose discreta, atribuída à baixa capacidade de impor resistências do hospedeiro e/ou a alta virulência do pneumococo, seja um fator que mantém estrita correlação com mau prognóstico.

Admite-se que a hipoglicorraquia na meningite pneumocócica seja devida, principalmente, à multiplicação da bactéria no LCR (14). Sua influência como agravante no prognóstico da afecção tem sido bem evidenciada (4,7,9,15). Na presente série, entre os pacientes que apresentaram hipoglicorraquia severa, a letalidade foi de 43,33%, o que, sob o ponto de vista estatístico, demonstra a importância deste fator em relação ao prognóstico.

Concentrações elevadas de proteínas no LCR refletem o comprometimento da barreira hêmato-encefálica, e têm sido consideradas como exercendo efeito agravante sobre o desenrolar da meningite pneumocócica, particularmente quando maiores que 500 mg/dl (1,9, 14,15). Entre os casos analisados, houve somente 2 que apresentaram hiperproteínorraquia acentuada, não se verificando óbitos entre eles. Desse modo, contrastando com a literatura em geral, o prognóstico da meningite pneumocócica não foi influenciado pelos níveis de proteínas no LCR, ainda que o pequeno número de pacientes com o fator de risco proposto impeça sua avaliação precisa.

A análise de regressão múltipla tem por objetivo definir a fidedignidade dos fatores prognósticos de maior significância estatística quando sujeitos à interposição daqueles elementos de menor importância. Fica assim estabelecida a acuracidade do coma, o

qual tem alto valor preditivo em relação ao óbito, visto que não foi alterado pela presença de outros fatores.

Ainda que com menor valor prognóstico, a variável pleocitose discreta manteve-se com p menor que 0,05, evidenciando-se que sua alta correlação com mau prognóstico também não é modificada quando há interação com os diversos fatores.

Já a hipoglicorraquia, que tem valor significativo ao ser investigada isoladamente, apresentou menor importância quando considerada em conjunto, verificando-se que sua associação com mau prognóstico é na realidade menos intensa quando há somação de outras variáveis, tendo portanto valor preditivo mais limitado.

Ao serem colocados em regressão múltipla somente o coma, a pleocitose discreta e a hipoglicorraquia, novamente destaca-se o coma como o fator prognóstico de maior sensibilidade, não sendo influenciado pelas outras duas variáveis. A pleocitose discreta mostrou pequena alteração, aumentando sua significância, enquanto que a hipoglicorraquia, embora apresentando ligeiro crescimento de importância, manteve-se pouco significativa

Pode-se concluir portanto, que o coma foi o fator prognóstico mais sensível em relação ao óbito, nesta série, seguindo-se de pleocitose discreta. Esses dois elementos não tiveram seu valor preditivo alterado pela presença de outros possíveis agravantes do prognóstico, não sendo também influenciáveis um pelo outro, na regressão múltipla. São portanto, os dados encontrados como sendo os mais seguros a serem considerados na avaliação do prognóstico, não se excluindo, todavia, a possibilidade de terem ação sinérgica entre si e quando somados à hipoglicorraquia, como agravantes da meningite pneumocócica.

V) ABSTRACT

Sixty seven cases of Pneumococcal Meningitis were reviewed at Joana de Gusmão Hospital, Florianópolis, Santa Catarina, between January, 1980 and December, 1989.

We obtained an indicator of general deadliness of 26,86%. Prognostic factors studied included: age, coma, seizures, low CSF white cell count, septicemia, hemiparesis, hypoglycorrachia, leukopenia and high CSF protein.

A meaningful statistic correlation related to death was observed with the factors: coma, low CSF white cell count and hypoglycorrachia, in decreased order, when multiple regression analysis was applied.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem:

- Aos professores orientadores, Dr Ronaldo Melo da Silva e Dr Lúcio José Botelho pelo tempo dispensado e atenção dedicada.

- Às bibliotecas do Hospital Universitário e do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

VI) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01) - BAIRD, D.R., WHITTLE, H.C. & GREENWOOD, B.M.. Mortality from Pneumococcal Meningitis. *Lancet* 2:1344-1346, 1976.
- 02) - BELL, W.E., McCORMICK, W.F.. Pneumococcal Meningitis. In: *Neurological Infection in Children*. 2ª ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1981, pp. 176-187.
- 03) - BENJAMIN, C.M., NEWTON, R.W. & CLARKE, M.A.. Risk factors for death from meningitis. *B.M.J.*, 296:20, 1980.
- 04) - BHAT, B.V. et all. Prognostic indicators in pyogenic meningitis. *J. Indian Acad. Pediatr.*, 24:977-983, 1987.
- 05) - DODGE, P.R. and SWARTZ, M.N.. Bacterial meningitis - a review of selected aspects. *N. Engl. J. Med.*, 272:954-960, 1965.
- 06) - FRASER, D.W. et all. Risk Factors in Bacterial Meningitis: Charleston County, South Carolina. *Infect. Dis.*, 127:271-277, 1973.
- 07) - JONES, G.R.. Bacterial meningitis. Part II - Prognosis and treatment. *S. Afr. Med. J.*, 41:128-134, 1964.
- 08) - KLEIN, J.O. et all. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics, Supplement*, 78:959-982, 1986.
- 09) - LAXER, R.M. and MARKS, M.I.. Pneumococcal meningitis in children. *Am. J. Dis. Child.*, 131:850-853, 1977.
- 10) - MAIDA, E. and HORVATITS. T.. Cerebrospinal fluid alterations in bacterial meningitis. *Eur. Neurol.*, 25:110-116, 1986.

- 11) - ORSINI, A. et all. Hematologie Pédiatrique. Paris, Flammarion Medicine-Sciences, 1982, pp. 254-262.
- 12) - SALWÉN, K.M., VIKERFORS, T. & OLCÉL, P.. Increased incidence of childhood bacterial meningitis. Scand. J. Infect. Dis., 19:1-11, 1987.
- 13) - SIEGMAN-INGRA, Y. et all. Invasive pneumococcal infection in Israel. Scand. J. Infect. Dis., 18:511-517, 1986.
- 14) - SWARTZ, M.N. and DODGE, P.R.. Bacterial meningitis - a review of selected aspects. N. Engl. J. Med., 272:725-731, 779-787, 1965.
- 15) - WEISS, W. et all. Prognostic factors in pneumococcal meningitis. Arch. Intern. Med., 120:517-524, 1967.
- 16) - WIEBE, R.A. et all. Clinical factors relating to prognosis of bacterial meningitis. South. Med. J., 65: 257-264, 1972.

**TCC
UFSC
PE
0347**

N.Cham. TCC UFSC PE 0347
Autor: Perin, Nilza Medei
Título: Fatores prognósticos na meningit



972816258

Ac. 253951

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM