

NAGELE BELETTINI HAHN

**CRIANÇAS HOSPITALIZADAS COM DIAGNÓSTICO
DE MENINGITE ASSÉPTICA NA GRANDE
FLORIANÓPOLIS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004**

NAGELE BELETTINI HAHN

**CRIANÇAS HOSPITALIZADAS COM DIAGNÓSTICO
DE MENINGITE ASSÉPTICA NA GRANDE
FLORIANÓPOLIS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Professor Orientador: Prof. Dr. Aroldo Prohmann de Carvalho

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2004

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Nair Belettini e Itamar Hahn, meus maiores incentivadores, e que sempre foram um exemplo de vida em cada gesto, pelas oportunidades oferecidas e pela confiança depositada na minha pessoa.

Ao meu irmão, Charles Belettini Hahn pela paciência e compreensão em dividir o seu espaço para que se tornasse possível esta pesquisa.

Ao meu namorado Ricardo Ramos Queiroz, pelo incentivo aos estudos e paciência. Obrigada por compreender minha ausência e meus momentos de incerteza, por ser meu companheiro e amigo, minha admiração e amor.

Aos meus amigos, Bruna Griggio de Souza, Diogo Pereira de Souza e Luciana Rodrigues do Canto, mesmo que a vida momentaneamente nos tenha afastado, mas que sempre estiveram presentes em meu pensamento.

Ao Professor Dr. Aroldo Prohmann de Carvalho, orientador desta pesquisa, minha admiração pelo aprendizado, apoio e auxílio para realização da mesma.

As meus colegas do curso de graduação de medicina Andrea Tribeck Ferreira, Heitor Tognoli Silva, Jaime Lin, Luciana Frigo da Silva, Michela Shuldt e Vivian de Souza Menegassi que sempre estiveram dispostos a auxiliar e a compartilhar meus momentos de dificuldade e de superação.

Aos funcionários da biblioteca do Hospital Universitário e do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pela colaboração na coleta dos dados e obtenção das referências

SUMÁRIO

RESUMO.....	v
SUMMARY	vi
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS.....	09
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	10
3.1.Casuística	10
3.2.Método	11
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÕES	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
8. NORMAS ADOTADAS	45
APÊNDICE 1.....	46
APÊNDICE 2.....	47
APÊNDICE 3.....	48

RESUMO

Objetivos: Analisar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais em crianças hospitalizadas com meningite asséptica.

Método: Realizou-se um estudo clínico, descritivo, entre crianças hospitalizadas com meningite asséptica no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, de primeiro de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2002.

Resultados: Entre 155 crianças hospitalizadas, a maioria dos casos ocorreu durante 2002 com 38 casos (24,5%) e observou-se predomínio na primavera com 45 crianças (29,0%). A idade variou entre um mês e 15 anos, com predomínio do sexo masculino com 93 casos (60,0%) e de pré-escolares com 75 (48,4%). Febre foi o sintoma mais freqüente ocorrendo em 138 casos (92,0%), seguido de vômitos em 131 (87,3%), cefaléia em 112 (74,7%). Sinais meníngeos estavam presentes em 112 pacientes (74,7%), mas em apenas cinco (26,3%) dos menores de dois anos de idade. A celularidade total média do LCR foi de 272 células. Em 78 (52,0%) amostras do LCR houve predomínio de PMN. A média de glicorraquia e proteinorraquia foi respectivamente, 61,1mg% e 45,7mg%. Complicações ocorreram em quatro pacientes (2,6%). Tratamento exclusivamente sintomático foi usado em 115 pacientes (74,7%), antibióticos em 19 (12,3%), antibióticos associados a corticosteróides em 15 (9,7%) e antivirais em cinco (3,2%). Todas as crianças evoluíram para a cura sem seqüelas.

Conclusão: Um número considerável de casos de MA vem ocorrendo a cada ano, sendo que no nosso meio ainda há incertezas na hora do diagnóstico etiológico, devido a não disponibilização de técnicas laboratoriais mais específicas para este propósito.

SUMMARY

Objective: To analyze the epidemiological, clinical and laboratory characteristics in hospitalized children with aseptic meningitis.

Method: A descriptive, clinical study has been performed, among hospitalized children with aseptic meningitis to Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, from January 1st to 1998, to December 31th, 2002.

Results: Among 155 hospitalized children, most of the cases occurred during 2002 with 38 cases (24,5%) and it was observed a predominance during spring with 45 children (29,0%). The age ranged from one month through 15 years old, with a predominance of male subjects with 93 cases (60,0%) and preschool with 75 cases (48,4%). Fever in 138 cases (92,0%), vomiting in 131 (87,3%) and headache in 112 (74,7%) were the most frequent symptoms. Meningeal signs were present in 112 cases (74,7%), however in only five cases (26,3%) among the younger than two years. The mean CSF white cell count was 272 cells/mm³. In 78 (52,0%) specimens of the CSF there was predominance of PMN. Mean CSF values of glucose and protein were respectively 61,1mg% and 45,7mg%. Complications occurred in four patients (2,6%). Exclusive symptomatic treatment was used in 115 patients (74,7%), antibiotics in 19 (12,3%), antibiotics associate steroids in 15 (9,7%) and acyclovir in five (3,2%). All the children recovered without sequelae.

Conclusion: Each year, still a great number of aseptic meningitis occurs and some uncertainties remain at the time of the etiological diagnosis due to the absence of more specific laboratory techniques for this purpose.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de meningite asséptica (MA) foi descrita pela primeira vez por Wallgren em 1925, definindo-se originalmente como uma doença de início agudo com sinais e sintomas de inflamação meníngea, achados característicos no líquido cefalorraquidiano (LCR), ausência de qualquer organismo quando o LCR é cultivado para bactérias de rotina, nenhuma infecção parameníngea, alergia a medicamentos, ou doença sistêmica conhecida como causa de meningite e um curso clínico relativamente curto e benigno. Recentemente o termo síndrome de MA tem assumido uma definição ampla por incluir infecções parameníngeas, massas intracranianas causando inflamação, e medicamentos causando meningite ¹.

A definição de MA, conforme o Center for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA), é de uma síndrome caracterizada por início agudo de sinais e sintomas de irritação meníngea, cefaléia, náuseas, vômitos e febre acompanhado por pleocitose no LCR maior ou igual a $3/\text{mm}^3$ na ausência de crescimento bacteriano na cultura ².

Em uma definição mais detalhada a MA é uma infecção aguda do sistema nervoso central predominantemente de etiologia viral; mais freqüente em crianças de idade superior a dois anos; com manifestações neurológicas brandas, de início súbito; cujo líquido se apresenta com pleocitose, na maioria das vezes abaixo de $500 \text{ células}/\text{mm}^3$, com predomínio de linfomononucleares (LMN) e culturas e exames diretos negativos para bactérias, fungos e parasitas; de evolução benigna e raramente necessitando de tratamento específico ³.

Atualmente o agente etiológico não é identificado na maioria dos casos de MA, entretanto a experiência clínica e estudos epidemiológicos em alguns centros indicam que os vírus são os agentes responsáveis na grande maioria dos casos ^{1,4,5}.

Os *enterovirus* estão entre as infecções de etiologia virótica que mais freqüentemente acometem o ser humano, sendo responsáveis por cerca de 80% dos casos de MA ^{1, 3, 4, 6, 7}. Estes agentes são pequenos vírus tendo RNA como material genético, do gênero *Enterovirus*, família *Picornaviridae* constituída por cerca de 70 sorotipos, a qual pode ser dividida em dois grandes grupos, os vírus pólio (*Poliovirus*) e os não pólio (*Coxsackievirus*, *Echovirus*, e, mais recentemente alguns vírus nomeados apenas *Enterovirus*) ⁷. Os seguintes *enterovirus* têm sido associados com MA: *poliovirus* 1 a 3; *coxsackievirus* A 1 ao 14, 16 ao 18, 21, 22, e, 24;

coxsakievirus B 1 ao 6; *echovirus* 1 ao 9, 11 ao 27, e 29 ao 33; e *enterovirus* 71¹. Os tipos mais comuns nos EUA são *coxsakievirus B5* e *echovirus* 4, 6, 9 e 11^{1,4}.

Os *arbovirus* são agentes de diversas famílias, transmitidos ao homem por artrópodes, sendo responsáveis por 5% dos casos de MA na América do Norte, tendo como principais representantes envolvidos em infecções do sistema nervoso central nos EUA os vírus da encefalite de *St. Louis (bunyavirus)* e da Califórnia (*flavivirus*)^{1,4,8}.

Na era pré-vacina, o vírus da caxumba era um agente responsável por um grande número de casos de MA. Hoje o uso da vacina contra parotidite epidêmica tem tornado rara a MA causada por este vírus, exceto nos locais onde a vacina não faz parte do calendário vacinal^{1,3,4,9}.

Entre outras causas de MA podemos citar a infecção pelo vírus *Herpes simplex tipo 2* (HSV), vírus *Varicela-zoster* (VZV), vírus *Epstein-Barr* (EBV), *Adenovirus*, *Citomegalovirus* (CMV), *Rhinovirus*, *Parvovirus humano B19*, *Rotavirus* e *Parainfluenza*. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode determinar MA, geralmente na época da soroconversão. As infecções do SNC causadas pelos vírus da rubéola, sarampo ou varíola são geralmente encefalites^{1,4,8}.

Apesar das infecções viróticas serem a causa mais comum de MA, as infecções por outros microorganismos, a irritação química das meninges, a meningite carcinomatosa, doenças sistêmicas, condições parameningeas e reações a certos medicamentos podem determinar um quadro clínico e um perfil líquido semelhante^{3,5,8}. Ocasionalmente, infecções transitórias causadas por bactérias como *Mycobacterium* e *Leptospira* ou por parasitas, produzem MA^{1,5}.

Alguns tipos de infecções das meninges podem gerar confusão diagnóstica com MA. Nas meningites bacterianas parcialmente tratadas, o crescimento bacteriano na cultura do LCR pode ser inibido pela ação dos antibióticos, podendo-se observar pleocitose com predomínio de linfomononucleares. Felizmente, métodos de detecção de antígeno, como aglutinação pelo látex, podem ser úteis para identificar os agentes causais nestes casos^{1,3}.

Os fungos *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*, assim como parasitas, como *Toxoplasma gondii*, também são causas de MA, principalmente em pacientes imunocomprometidos³.

A etiologia dos agentes viróticos que produzem infecção do SNC, no Brasil, é desconhecida. Existem apenas relatos de casos de diagnóstico em surtos epidêmicos pelo

Bunyavirus oropouche na região amazônica e de *Flavivirus rocio* na epidemia do Vale do Ribeira, em São Paulo, na década de 70³.

Nos EUA, segundo o CDC, entre os anos de 1985 e 1994, o número de notificações de casos de MA oscilou entre 7.234 a 14.526 casos por ano. A incidência anual variou e 2,94 a 6,26 casos para cada 100.000 habitantes, com a maioria dos casos ocorrendo em crianças e adultos jovens. Os picos de incidência ocorreram no verão e início do outono, mesmo assim casos esporádicos ocorreram durante todo o ano. Entre os anos de 1983 e 1992 não foi notificado nenhum óbito devido à MA nos EUA¹⁰.

Como a maioria dos casos é devido aos *enterovirus*, o padrão epidemiológico básico da MA reflete sua prevalência. As considerações epidemiológicas com relação a outros agentes exceto os *enterovirus* incluem a estação do ano, geografia, condições climáticas, exposições a animais e fatores relacionados ao patógeno específico^{1,4}.

A MA atinge todas as idades, predominando, entre as crianças, naquelas com mais de dois anos, de nível sócio econômico pouco favorecido, com rápida propagação em famílias ou grupos sociais^{3,7,8}.

A seqüência de eventos que levam ao desenvolvimento de MA varia com o agente infectante e o hospedeiro. Em geral, os vírus entram no sistema linfático, seja através da ingestão de *enterovirus*; inoculação das mucosas pelo vírus do sarampo, da rubéola, da varicela zoster ou do herpes simples; ou por disseminação hematogênica a partir da picada de mosquito ou outro inseto^{4,8}.

A infecção por *enterovirus* propaga-se de uma pessoa para outra, sendo que o período de incubação costuma ser de quatro a seis dias e a maioria dos infectados é assintomática ou apresenta sintomas moderados do trato respiratório superior. Estes vírus são transmitidos por via fecal-oral ou através de secreções das vias respiratórias de pessoas infectadas, com replicação viral primária ocorrendo no trato gastrointestinal ou respiratório superior. Desses sítios, ganham a corrente circulatória, instalando-se viremia transitória o que resulta em infecção de vários órgãos, ocasionalmente atravessando a barreira hematoquímica e penetrando no LCR. As células das meninges tornam-se infectadas e produzem uma resposta inflamatória imunomediada por linfócitos. Os linfócitos sensibilizados produzem citocinas que alterariam a barreira hematoquímica determinando afluxo de leucócitos. A resposta humoral e celular ao vírus erradicam o mesmo do LCR dentro de um a três dias^{4,5}.

À exceção do vírus da raiva e do HSV neurotrópicos, os vírus que causam meningite aguda atingem, caracteristicamente, o SNC por via hematogênica ⁸.

A lesão neurológica é causada por invasão direta e destruição dos tecidos neurais por vírus em multiplicação ativa, e/ou uma reação do hospedeiro aos antígenos viróticos. A maior parte da destruição neuronal provavelmente resulta da invasão viral, ao passo que a vigorosa resposta tecidual do hospedeiro induz desmielinização e destruição vascular e perivascular ⁴.

Tipicamente, menos de uma em cada 1.000 pessoas infectadas pelo enterovirus desenvolvem meningites. Se uma pessoa entrar em contato com alguém com meningite virótica tem uma moderada chance de ser infectada, mas uma chance muito pequena de desenvolver meningite ¹¹.

A MA por apresentar várias etiologias, muitas de suas manifestações clínicas podem ser específicas da enfermidade causal. Em alguns casos, os sinais e sintomas resultantes da inflamação meníngea dominam as manifestações clínicas da doença, enquanto que em outros casos, os principais sinais e sintomas refletem o envolvimento de outros sistemas orgânicos. As manifestações clínicas da MA, sem levar em consideração a etiologia, também variam acentuadamente com a idade ¹.

Como os enterovirus são a causa mais comum de MA eles podem ser considerados como modelo para a descrição das manifestações clínicas gerais de MA. No entanto, mesmo entre os enterovirus há diferenças significativas nas manifestações clínicas ainda que o agente etiológico seja o mesmo ^{1,4}

A apresentação clínica típica é de uma história aguda, de 24 a 48 horas, de início súbito, com febre, cefaléia e vômitos, em uma criança que se mostra habitualmente lúcida e com bom estado geral. A doença também pode ter um início insidioso por mais de uma semana ou então poderá ser precedida por uma doença febril aguda não específica de poucos dias de duração ³.

Quase todas as crianças têm febre, e a maioria das crianças mais velhas tem cefaléia. A elevação da temperatura é variável, oscilando entre 38° e 40,5°C, e geralmente permanece por aproximadamente cinco dias. A cefaléia é mais freqüentemente frontal ou holocraniana, mas muitas vezes os adolescentes mencionam localização retro-orbital. A fotofobia é comum, assim como anorexia, náuseas e vômitos. A dor abdominal e diarréia também são freqüentemente relatadas. Convulsões ocorrem ocasionalmente, geralmente quando há febre alta concomitante ^{1,4}.

No exame físico, os sinais meníngeos (rigidez de nuca, sinais de Brudzinski, Laségue e Kernig) geralmente estão presentes, mas reflexos tendíneos profundos geralmente são normais ou hiperativos. Pode ser encontrado, ocasionalmente, paralisia facial ou envolvimento do nervo óculo-motor. Fraqueza muscular raramente é relatada, mas mialgia ocasionalmente é notada. Em crianças jovens, febre, irritabilidade e letargia são os achados mais comuns. Lactentes podem estar irritados e a fontanela poderá estar tensa^{1,3}.

Um número pequeno de pacientes desenvolve episódios repetidos de MA. Nestes pacientes, infecções parameníngeas, meningite eosinofílica, meningite induzida por medicamentos e meningite de Mollaret deverá ser considerada. Meningite de Mollaret é caracterizada por ataques repetidos de febre e sinais meníngeos, com duração de alguns dias, separados por períodos livres de doença de semanas a meses. Durante os episódios, há pleocitose no LCR, com neutrófilos e linfócitos contendo células endoteliais (células de Mollaret). A doença regride espontaneamente. A doença tem sido considerada de causa desconhecida, mas alguns estudos sugerem que o HSV seja a maior causa^{1,5}.

O leucograma dos pacientes com MA pode evidenciar número normal de leucócitos ou leucocitose, porém nada tem de característico³.

O líquido tem um padrão classicamente descrito com pleocitose abaixo de 500 células, podendo, porém, atingir até 2.000 células, com predomínio de linfomononucleares, principalmente se coletado após 48 horas de doença. Na fase inicial, pode-se encontrar elevação dos polimorfonucleares (PMN). O nível de glicose geralmente é normal, embora, ocasionalmente, observe-se no LCR uma depleção moderada, particularmente em meningite por vírus da caxumba e HSV. Entretanto, um nível de glicose abaixo de 25mg/dl é raro e sugere etiologia não virótica. A concentração de proteínas tende a ser normal ou levemente aumentada, e a bacterioscopia direta e as culturas são negativas^{3,4,5}.

O LCR deve ser cultivado para vírus, bactérias, fungos e micobactérias; em alguns casos, indicam-se exames especiais para protozoários, micoplasma e outros patógenos. A fim de aumentar a chance de identificar o suposto patógeno viral, deve-se obter também amostras para cultura de *swabs* nasofaríngeos, fezes e urina. Embora o isolamento de um vírus em um ou mais destes testes não comprove causalidade, é altamente sugestivo⁴.

O grande problema diagnóstico é afastar a possibilidade de um agente bacteriano como causador da meningite. Alguns testes laboratoriais têm sido usados para o diagnóstico diferencial entre MA virótica e meningite bacteriana. A presença de proteína C reativa

elevada no líquido tem um valor preditivo positivo para meningite bacteriana. O nível de lactato do LCR é geralmente baixo em pacientes com meningite virótica e elevada em pacientes com meningite bacteriana^{3,5}.

A comprovação diagnóstica das enteroviroses assume maior importância naqueles casos em que há suspeita de infecção bacteriana, uma vez que se pode evitar a utilização de antibióticos e períodos prolongados de hospitalização⁷.

O padrão ouro para o diagnóstico das infecções por *enterovirus* é a cultura do vírus, obtida de espécimes coletados de swabs de garganta, secreções de nasofaringe, swabs retais, LCR, urina, inclusive de amostras de sangue coletadas durante a fase febril aguda. A cultura desses vírus é relativamente rápida, podendo se obter o resultado entre 3 a 7 dias⁷.

Alguns estudos têm evidenciado que o método de imunofluorescência indireta, com anticorpos monoclonais para alguns tipos selecionados de *enterovirus*, demonstra boa sensibilidade e especificidade, quando comparado com as técnicas padronizadas de neutralização⁷.

A PCR tem se mostrado útil na identificação dos *enterovirus* no LCR, sangue, urina e swabs de garganta, sendo mais rápida e sensível do que a cultura e com igual especificidade. Os resultados podem ser obtidos entre cinco e 24 horas após a coleta da amostra. O PCR pode detectar a maior parte dos sorotipos dos *enterovirus*^{1,4,7}.

Os métodos sorológicos para o diagnóstico dessas infecções são dificilmente praticáveis em decorrência da diversidade de sorotipos. Esses métodos são possíveis de serem realizados, principalmente a inibição da hemaglutinação e afixação de complemento, quando há suspeita epidemiológica de um sorotipo específico previamente identificado⁷.

A técnica de ensaio imunoenzimático baseia-se na utilização de um grupo específico de anticorpos monoclonais, com pesquisa em amostras de fezes de pacientes com suspeita de *enterovirus*. A vantagem é a rapidez no resultado, de três a quatro horas, e o baixo custo. A sensibilidade, no entanto, tem se mostrado baixa⁷.

Os exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética do cérebro, devem, pelos custos elevados, serem reservados para quando houver suspeita de processo expansivo ou encefalite, pela presença de sinais neurológicos localizados ou comprometimento do sensorio³.

O tratamento das meningites viróticas agudas (exceto a herpética) visa o alívio dos sintomas, bem como a prevenção e controle de complicações. Este tratamento sintomático e

observador pode ser inclusive domiciliar, dependendo da experiência médica, precisão do diagnóstico, idade do paciente, apresentação clínica, nível socioeconômico e localização do domicílio em relação ao local da possível internação. A hospitalização geralmente está indicada quando há necessidade de fluidoterapia devido à desidratação ou na dúvida diagnóstica quanto à possibilidade de doença bacteriana. Quando há dúvida quanto à etiologia da doença, inicia-se a antibioticoterapia e, após 48 horas ou mais, com os exames complementares negativos para bactérias, suspende-se o antimicrobiano iniciado^{1,3,8}.

O paciente internado, sem antibiótico, exige uma cuidadosa e contínua observação. A segunda punção lombar (PL), em tempo médio de 12 horas após a primeira, deve ser realizada nos casos duvidosos ou na vigência de piora das manifestações clínicas³.

Os pacientes com MA por HSV podem se beneficiar do tratamento com aciclovir, enquanto que a maioria dos casos de meningite por HIV tem um curso auto-limitado e resolvem espontaneamente sem tratamento antivirótico⁵. Alguns estudos recentes vêm demonstrando resultados benéficos com a utilização do pleconaril para as infecções pelos enterovirus, o qual promove a inibição de sua replicação⁷.

As estratégias de imunização efetivas têm reduzido drasticamente a incidência de MA causada pelos vírus da poliomielite, sarampo, caxumba e rubéola. O desenvolvimento de vacinas contra os *enterovirus* com certeza seria de grande impacto na redução geral da enfermidade, especificamente para os tipos virulentos^{3,7,8}.

O prognóstico na MA depende da etiologia, a maioria dos casos evoluindo sem seqüelas. Em algumas etiologias, no entanto, poderão ocorrer seqüelas ou morte, como nos casos de meningite tuberculosa e infecções parameningeas, cuja evolução favorável dependerá, além de outros fatores, da instituição precoce de terapia específica apropriada^{1,3,5}.

A MA está incluída entre os agravos de notificação compulsória no Brasil¹² e no Estado de Santa Catarina (SC)¹³, sendo que no período do estudo foram notificados pela 18ª Regional de Saúde de SC, correspondente a região da Grande Florianópolis, 185 casos de meningite virótica, entre adultos e crianças¹⁴.

A racionalização de recursos na área médica tem sido uma preocupação constante nos discursos relativos a implementação de políticas de saúde. No cenário clínico, o diagnóstico rápido de MA tem muitas vantagens, como evitar investigação diagnóstica desnecessária e extensa, e exposição dos pacientes aos efeitos tóxicos dos medicamentos utilizados em

excesso. O diagnóstico precoce de MA poderá encurtar o tempo de hospitalização e reduzir os custos de cuidados médicos.

Nos últimos anos, alguns métodos diagnósticos novos foram alcançados, entretanto, os avanços recentes nas tecnologias diagnósticas têm aumentado os valores de testes laboratoriais específicos, tornando-os ainda inacessíveis em muitas regiões. A busca de estratégias diagnósticas, baseadas nas características da população em estudo, tem tomado o lugar de fórmulas universais, muitas vezes caras e ineficazes, se não utilizadas de forma racional.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi o de analisar as crianças hospitalizadas com MA no sentido de verificar as possíveis dificuldades no diagnóstico, baseado nas manifestações clínicas apresentadas e nos achados de exames complementares, para que se possa subsidiar argumentos para incentivar a implantação de técnicas laboratoriais que aprimorem a identificação da etiologia das meningites, além da implementação dos métodos utilizados na confirmação etiológica das meningites bacterianas.

Objetiva-se também verificar a incidência de MA nos últimos anos em nosso meio e identificar a proporção de crianças com diagnóstico de meningite asséptica que receberam tratamento antimicrobiano, além das características evolutivas dos casos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Realizou-se um estudo clínico transversal observacional, de caráter descritivo baseado na revisão retrospectiva dos prontuários de crianças internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, com diagnóstico de MA, no período de primeiro de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2002.

Considerando-se que no HIJG, da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, é atendida a maioria das crianças provenientes da Grande Florianópolis, e que a quase a totalidade dos casos de MA são internados nesse hospital, já que é o único hospital pediátrico da região que dispõe de uma unidade de isolamento para enfermidades infecto-contagiosas, esta casuística constitui significativa representação do que ocorre na população infantil da região.

O projeto do estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Federal de Santa Catarina, sendo registrado sob o número 099/2003, em 26 de maio de 2003 (Apêndice nº1).

3.1 CASUÍSTICA:

Os prontuários foram selecionados a partir dos registros do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HIJG e dos livros de registro de internações da Unidade de Isolamento, avaliando-se para seleção aqueles com menção do diagnóstico de meningite asséptica, meningite virótica, ou meningite indeterminada, para que pudessem ser analisados.

3.1.1 Critérios de Inclusão:

Incluiu-se no estudo todos os pacientes que receberam o diagnóstico final de MA internados no período analisado, determinado pelo quadro clínico e exames complementares

descritos nos prontuários. Considerou-se ainda como critério para inclusão no estudo, caso procedente de algum município pertencente a 18ª Regional de Saúde de Santa Catarina (Grande Florianópolis), segundo a divisão estabelecida pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina¹⁴ (Apêndice nº2).

3.1.2 Critérios de Exclusão:

Os critérios para exclusão do estudo foram o registro nos prontuários demonstrando um quadro clínico e/ou laboratorial não compatível com MA; LCR evidenciando acidente de punção com contagem de hemácias superior a 5.000 células/mm³; paciente procedente de algum município que não pertença a 18ª Regional de Saúde de Santa Catarina (Grande Florianópolis).

3.2 MÉTODOS:

3.2.1 Coleta dos Dados:

A coleta de dados foi realizada utilizando-se uma ficha previamente elaborada (Apêndice nº3), a qual foi preenchida para posterior análise.

3.2.2 Variáveis Analisadas:

Analisaram-se as seguintes variáveis: ano, mês e estação da ocorrência dos casos, sexo, idade, faixa etária, procedência, intervalo em dias entre o início dos sintomas e a procura por atendimento hospitalar, manifestações clínicas, epidemiologia local, hemograma, análise do LCR, comorbidades, complicações, intercorrências durante a internação, duração da internação, tratamento utilizado e evolução clínica.

3.2.3 Especificação de Algumas Variáveis ou de Algumas Particularidades:

3.2.3.1 Grupos Etários:

Os grupos etários foram divididos em:

- Neonatal: de zero a 28 dias de vida;
- Lactente: de 29 dias a dois anos de idade exclusive;
- Pré-escolar: de dois a seis anos de idade exclusive;
- Escolar: de seis a dez anos de idade exclusive;
- Adolescente: entre dez e 20 anos de idade incompletos ¹⁵.

3.2.3.2 Dias de Evolução Clínica:

Os dias de evolução clínica foram considerados a partir do início dos sintomas referidos na anamnese.

3.2.3.3 Avaliação das Manifestações Clínicas:

O quadro clínico foi analisado verificando-se as manifestações ocorridas anteriormente a internação hospitalar e no momento da hospitalização.

Os sinais e sintomas foram divididos especificando-se:

- a) Aqueles que poderiam estar diretamente relacionados à infecção do sistema nervoso: febre, vômitos, cefaléia, sonolência, dor na nuca e convulsões;
- b) Sintomas gerais: prostração, recusa alimentar, irritabilidade, choro fácil, episódios de síncope, gemência e perda de peso;
- c) Sintomas gastrointestinais: diarreia, dor abdominal e náuseas;
- d) Sintomas respiratórios: tosse, coriza e obstrução nasal;
- e) Sintomas do aparelho locomotor: dor em membros inferiores, dificuldade de deambulação, dor lombar, mialgia, dor em membros superiores e dificuldade de mover a perna.

3.2.3.4 Avaliação do Hemograma:

Na avaliação do hemograma considerou-se o intervalo de normalidade da contagem de leucócitos totais dependendo da idade da criança da seguinte forma:

- a) Primeiro mês de vida: de 5.000 e 19.500 leucócitos/mm³;
- b) Após o primeiro mês de vida ao terceiro ano: de 6.000 e 17.500 leucócitos/mm³;
- c) Dos quatro aos sete anos de idade: de 5.500 e 15.500 leucócitos/mm³;
- d) Dos oito aos treze anos de idade: de 4.500 e 13.500 leucócitos/mm³;
- e) A partir dos treze anos de idade: de 4.500 e 11.000 leucócitos/mm³.

Valores absolutos na quantidade de leucócitos acima do limite superior foram considerados como leucocitose.

A presença de desvio para a esquerda foi avaliada quando a contagem diferencial de leucócitos apresentou valores relativos superiores a 5% ou valores absolutos maiores de 400 neutrófilos bastonados ou qualquer número de formas mais imaturas da série granulocítica como metamielócitos, mielócitos, pró-mielócito ¹⁶.

3.2.3.5 Avaliação do Líquido Cefalorraquidiano:

A obtenção das amostras de LCR foi realizada através dos métodos usuais de punção lombar.

3.2.3.5.1 Técnicas Laboratoriais Empregadas na Análise do LCR:

As técnicas laboratoriais utilizadas para o estudo destas amostras constaram de contagem da celularidade total em câmara de *Fush-Rosenthal*, citologia específica através de lâminas colocadas em câmara de *Suta* e posterior coloração pelo *Giemsa*, glicose pelo método da Ortotoluidina, proteínas pelo ácido tricloroacético, coloração pelo Gram para bacterioscopia e culturas em meios de ágar sangue, *Tayer-Martin* e thioglicolato para germes comuns. Também foi realizada a dosagem da desidrogenase láctica (DHL) e feita a pesquisa de antígenos através da aglutinação pelo látex.

3.2.3.5.2 LCR Obtido com Acidente de Punção:

Naqueles pacientes em que ocorreu acidente de punção, efetuou-se a correção dos parâmetros líquóricos através da seguinte relação: para cada 700 hemácias/mm³ da amostra descontou-se um leucócito/mm³ do valor encontrado; para cada 1.000 hemácias/mm³ retiramos 1 mg% da concentração líquórica de proteínas¹⁷.

3.2.3.5.3 Limites de Valores na Análise do LCR Considerados Normais:

A contagem de leucócitos no LCR considerada normal foi entre zero e 30 células/mm³ para neonatos e entre zero e 5 células/mm³ para as outras faixas etárias, sendo 100% destas células MN.¹⁸

Os níveis de glicose considerados normais foram entre 50 e 80mg/dl, e de proteínas totais entre 15 e 100mg/dl para neonatos ou entre 15 e 45mg/dl para as outras crianças¹⁸.

3.2.3.6 Comorbidades e Intercorrências:

Foram consideradas comorbidades aquelas doenças de curso crônico, já diagnosticadas nos pacientes antes da internação por MA. Outros diagnósticos, além de MA, realizados durante a internação, não atribuídas como complicações de meningite foram agrupados sobre a forma de intercorrências.

3.2.3.7 Tempo de Internação:

Com relação ao tempo de internação, em caso de reinternação por persistência dos sintomas ou complicações, foi obtido somando-se o tempo de permanência hospitalar em ambas as ocasiões.

Na presença de comorbidades ou intercorrências não atribuídas a MA que acabaram prolongando o tempo de internação, este tempo não foi considerado.

3.2.3.8 Medicamentos Utilizados:

Os medicamentos utilizados foram divididos segundo sua indicação como sintomáticos, corticosteróides, antiviróticos (aciclovir) e antibióticos.

A utilização de antibióticos com outras indicações não relacionadas à meningite não foram consideradas, como, por exemplo, pacientes portadores de HIV em uso profilático desses medicamentos, ou pacientes que apresentaram alguma intercorrência necessitando de antibioticoterapia. Analisou-se também a duração de cada tratamento instituído.

3.2.4 Programa Utilizado para Agrupamento dos Dados:

Os dados colhidos foram digitados utilizando-se o programa EpiData versão 2.1¹⁹ e avaliados com o programa EPED do *software* Epi Info versão 6.04.²⁰

3.2.5 Análise Estatística:

A análise estatística foi efetuada através do programa *analysis e epitabile* do mesmo *software* e constou de estudos de variabilidade como media, mediana, moda, desvio padrão e comparação de proporções. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

No período compreendido entre primeiro de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2002 foram encontrados 193 registros de crianças internadas no HIJG com o diagnóstico de MA, meningite virótica ou meningite indeterminada, dos quais após análise individualizada, 155 foram incluídos no estudo. Excluíram-se 22 pacientes procedentes de municípios não pertencentes a 18ª. Regional de Saúde de Santa Catarina, seis devido à presença de exames laboratoriais e tratamento não compatíveis com MA, quatro por apresentarem LCR francamente hemorrágico (mais de 5.000 hemácias/mm³) interferindo na avaliação dos outros parâmetros líquóricos, três casos onde o exame do LCR não era compatível com meningite, dois casos cujos prontuários não foram encontrados, e um paciente em que no prontuário não havia nenhum tipo de anotação.

A distribuição dos casos em relação ao ano de ocorrência, entre 1998 e 2002, demonstrou um maior número de internações associadas com MA no ano de 2002 com 38 casos (24,5%), seguido de 34 (21,9%) em 1999, 33 (21,3%) em 2001, 25 (16,1%) em 1998 e da mesma maneira 25 casos (16,1%) em 2000. A incidência da doença foi homogênea entre os anos estudados, não tendo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,3$). (Fig.1)

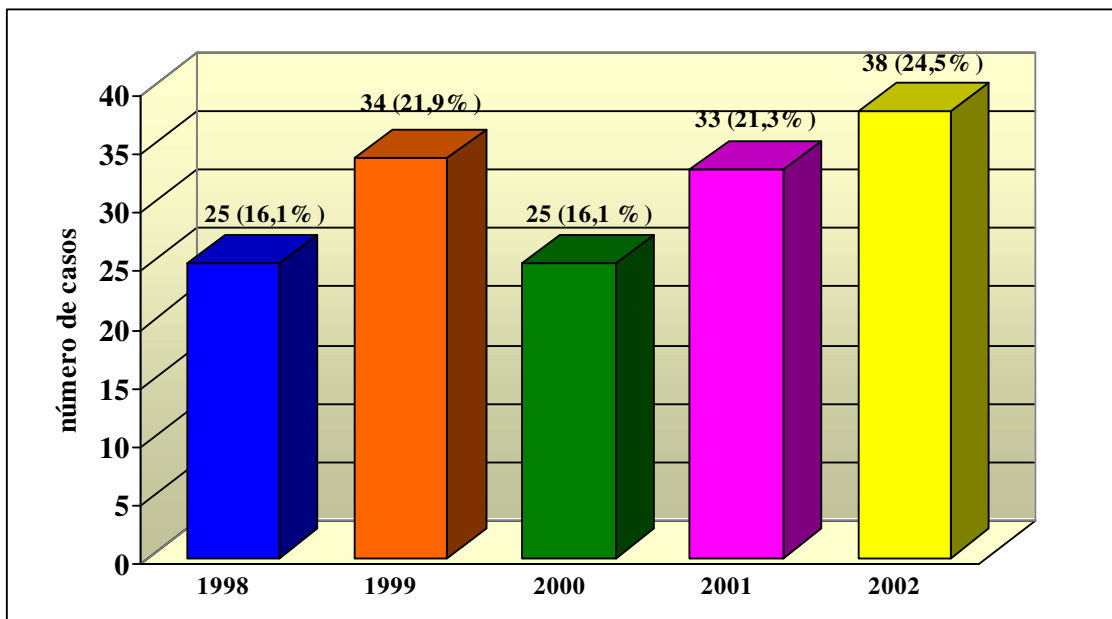


Figura 1 – Distribuição quanto ao ano de ocorrência dos casos de crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

Em relação às estações do ano, houve predomínio da doença na primavera com 45 casos (29,0%), seguido do outono com 39 (25,2%), do verão com 36 (23,2%) e 35 casos (22,6%) no inverno. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as estações do ano ($p = 0,5$).

Em relação ao sexo dos pacientes, constatou-se que 93 crianças (60,0%) eram do sexo masculino e 62 (40,0%) do sexo feminino, demonstrando um predomínio do sexo masculino estatisticamente significativo ($p = 0,0004$).

A idade das crianças incluídas no estudo variou de um mês a 15 anos (180 meses), com uma média de cinco anos e 11 meses (71 meses) desvio padrão de três anos e sete meses (43 meses), mediana de cinco anos e um mês (61 meses) e moda de três anos e nove meses (45 meses). O grupo etário mais prevalente foi o de pré-escolares com 75 casos (48,4%), seguidos de escolares com 36 (23,2%), adolescentes com 25 (16,1%), e 19 casos (12,3%) em lactentes. Não houve registro de nenhum caso em recém nascidos. A maior prevalência no grupo de pré-escolares foi estatisticamente significativa em relação aos demais grupos etários ($p < 0,05$). (Tab 1)

TABELA 1 - Distribuição quanto aos grupos etários e sexo, das crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

Grupos Etários	Sexo					
	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Neonatos	0	0	0	0	0	0
Lactentes	11	57,9	8	42,1	19	12,3
Pré-escolares	37	49,3	38	50,7	75	48,4
Escolares	26	72,2	10	27,8	36	23,2
Adolescentes	19	76,0	6	24,0	25	16,1
Total	93	60,0	62	40,0	155	100,0

Quanto à procedência, 65 pacientes (41,9%) eram da cidade de Florianópolis, seguidos de 38 (24,5%) de Palhoça, 30 pacientes (19,4%) de São José, oito (5,2%) de Biguaçu, quatro (2,6%) da cidade de Santo Amaro da Imperatriz, três (1,9%) de Governador Celso Ramos, e um paciente (0,6%) de cada uma das demais cidades, Alfredo Wagner, Garopaba, Paulo Lopes, São João Batista, São Pedro da Alcântara e Tijucas. (Fig 2)

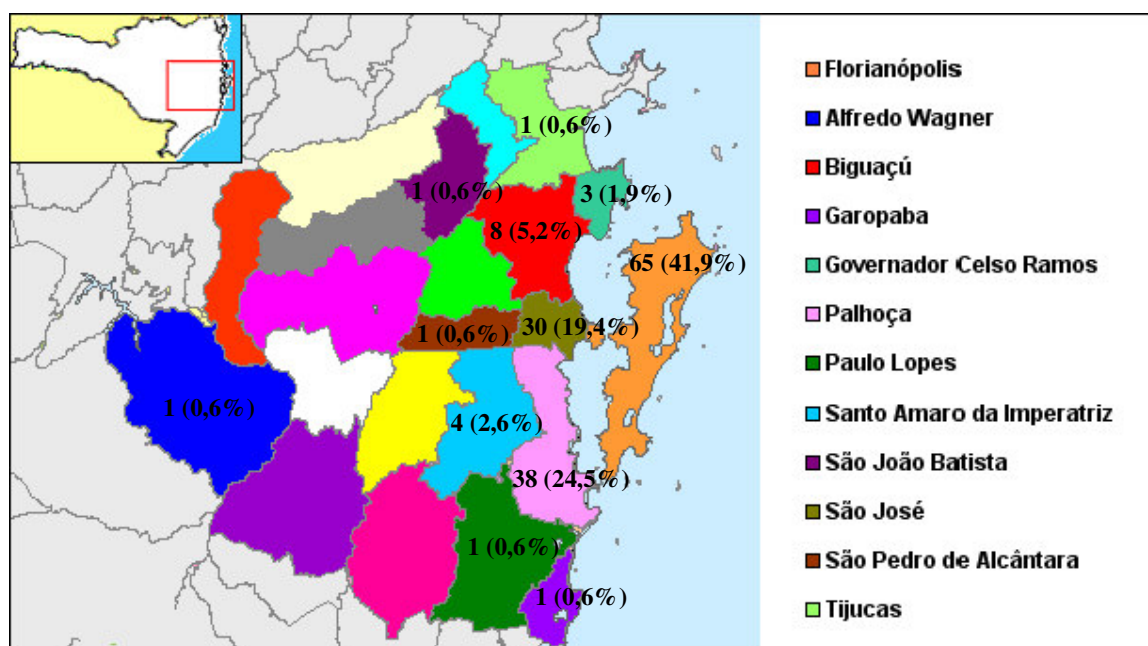


Figura 2 – Distribuição quanto à procedência na região da Grande Florianópolis* dos casos de crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

* As áreas coloridas do mapa correspondem aos municípios da Grande Florianópolis.

Dentre os 150 casos internados devido ao diagnóstico de MA, o intervalo entre o início dos sintomas e a procura por atendimento hospitalar variou de um a nove dias, com uma média de 2,5 dias (desvio padrão de 2,1), mediana e moda de um dia. Esse dado não foi obtido em cinco casos.

Informações sobre o quadro clínico apresentado até o momento da internação foram obtidas em 150 casos (96,8%), sendo que em cinco casos (3,2%) não havia dados sobre sinais e sintomas no prontuário. Pródromos de infecções de vias aéreas superiores (IVAS) foram relatados em 31 dessas crianças (20,7%) e duas (1,3%) tiveram varicela diagnosticada clinicamente antes da internação. Considerando-se a totalidade das crianças com os dados disponíveis (150 casos), os sintomas relacionados ao envolvimento do SNC mais frequentemente encontrados foram febre em 138 casos (92,0%), vômitos em 131 (87,3%), cefaléia em 112 (74,7%) seguidos de sonolência em 35 casos (23,3%), dor na nuca em 15 pacientes (10,0%) e convulsão em sete (4,7%). Sintomas gerais foram encontrados em 64 pacientes (42,7%), sintomas gastrointestinais em 42 (28,0%), sintomas respiratórios em 23 (15,3%) e sintomas do aparelho locomotor em 16 (10,7%). Outros sintomas isolados surgiram em 17 casos (11,3%).

Entre os 64 pacientes que apresentaram sintomas gerais, prostração foi o mais freqüente aparecendo em 31 casos (48,4%), seguido de recusa alimentar em 28 (43,8%), irritabilidade em 14 (21,9%), choro fácil em 11 (17,2%), episódios de síncope em cinco pacientes (7,8%), gemência em dois (3,1%) e perda de peso em um (1,6%).

Em relação aos sintomas gastrointestinais, em meio aos 42 pacientes que os apresentaram, a diarreia foi o mais comum estando em 18 casos (42,9%), seguido de dor abdominal em 17 (40,5%) e queixa de náuseas em 13 crianças (31,0%).

Tosse foi uma queixa em 21 casos (91,3%), dos 23 que apresentaram sintomas respiratórios, seguido de coriza em oito (34,8%) e obstrução nasal em dois pacientes (8,7%).

Dor em membros inferiores em nove casos (56,2%), dificuldade de deambulação em cinco (31,3%), dor lombar em quatro (25%), mialgia em dois (12,5%), dor em membros superiores em dois (12,5%) e dificuldade de mover a perna em um paciente (6,3%), foram os sintomas do aparelho locomotor presentes naqueles 16 pacientes que os referenciaram.

Os outros sintomas observados foram fotofobia em seis crianças (4,0%), diminuição de diurese em três casos (2,0%), odinofagia em três (2,0%), alteração do nível de consciência, letargia, diplopia, tontura e hiperemia de conjuntiva, cada um em uma criança (0,7%). (Tab 2)

TABELA 2 - Distribuição dos principais sintomas por idade, das crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

Sintomas	Idade					
	< de 2 anos		≥ 2 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Febre	19	100,0	119	90,8	138	92,0
Vômitos	14	73,7	117	89,3	131	87,3
Cefaléia	1	5,3	111	84,7	112	74,7
Sonolência	7	36,8	28	21,4	35	23,3
Dor na nuca	0	0,0	15	11,5	15	10,0
Convulsões	3	15,8	4	3,1	7	4,7
Sintomas gerais	16	84,2	48	36,6	64	42,7
Sintomas GI	7	36,8	35	26,7	42	28,0
Sintomas respiratórios	7	36,8	16	12,2	23	15,3
Sintomas ap.locomotor	1	5,3	15	11,5	16	10,7

* GI: gastrointestinais

Quanto ao exame físico, 150 crianças foram avaliadas em relação ao estado geral na admissão, 108 delas (72%) classificadas como bom estado geral, 41 (27,3%) em regular estado geral e apenas uma (0,7%) em mal estado geral. Dos 150 casos, 37 crianças (24,7%) apresentavam-se hipocoradas e 14 (9,3%) desidratadas.

Os sinais meníngeos em geral estavam presentes em 112 crianças (74,7%) no momento da internação. Rigidez de nuca foi percebida em 92 casos (61,3%), *Brudzinski* em 53 (35,3%), *Kernig* em cinco crianças (3,3%) e *Laségue* em três (2,0%). Importante observar que nas crianças abaixo de dois anos a frequência de sinais de irritação meníngea ocorreu em apenas cinco pacientes (26,3%), enquanto acima de dois anos a frequência foi de 81,7% (107 casos), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A presença de lesões de pele no exame físico foi percebida em 15 pacientes (10,0%), sendo que dez delas (66,7%) apresentavam petéquias, quatro (26,7%) tinham máculas eritematosas e lesões cicatriciais de varicela foram evidenciadas em um caso (6,7%).

Alterações da oroscopia e otoscopia ocorreram em 18 (12,0%) e quatro (2,7%) crianças, respectivamente. Naquelas em que a oroscopia estava alterada, hiperemia de orofaringe foi observada em 14 pacientes (77,8%), hipertrofia amigdaliana em três (16,7%) e havia exsudato purulento em amígdalas em um caso (5,6%). Membrana timpânica com hiperemia foi notada

em dois casos (50,0%), com abaulamento em um (25,0%) e com opacificação também em um caso (25,0%).

Na ausculta pulmonar foram encontradas alterações em dez pacientes (6,7%), sendo roncocal em seis (60,0%), estertores, sibilos, diminuição do murmúrio vesicular e pausas respiratórias em uma criança (10,0%) cada. Ausculta cardíaca com variações em dois pacientes (1,3%), um (50,0%) com sopro sistólico e um (50,0%) com extra-sístoles. Outros sinais foram achados em 13 casos (8,7%).

Outros sinais encontrados no exame físico no momento da hospitalização foram linfadenomegalia em três pacientes (2,0%), abaulamento de fontanela em três casos (30% das crianças menores de um ano), ataxia em dois (1,3%), distensão abdominal, esplenomegalia e tremor de extremidades em um paciente (0,7%) cada. (Tab 3)

TABELA 3 - Distribuição dos principais sinais por idade das crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

Sinais	Idade					
	< de 2 anos		≥ 2 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Palidez	9	47,4	28	21,4	37	24,7
Desidratação	1	5,3	13	9,9	14	9,3
Alterações AC	0	0,0	2	1,5	2	1,3
Alterações AP	4	21,1	6	4,6	10	6,7
Alterações oroscopia	2	10,5	16	12,2	18	12,0
Alterações otoscopia	0	0,0	4	3,1	4	2,7
Lesões de pele	3	15,8	12	9,2	15	10,0
Sinais meníngeos	5	26,3	107	81,7	112	74,7
Rigidez de nuca	5	26,3	87	66,4	92	61,3
Brudzinski	1	5,3	52	39,7	53	35,3
Laségue	0	0,0	3	2,3	3	2,0
Kernig	0	0,0	5	3,8	5	3,3

* AC: ausculta cardíaca * AP: ausculta pulmonar

Em 21 crianças (14,0%) foi administrado antibioticoterapia antes da internação, enquanto em 129 (86,0%) essa não foi uma medida adotada, sendo que este dado foi possível de ser obtido em 150 prontuários. Dos antibióticos usados antes da internação, amoxicilina foi

utilizada em dez casos (47,6%), penicilina benzatina em três (14,3%), penicilina cristalina, azitromicina e sulfametoxazol-trimetoprim em dois casos (9,5) cada, cefalexina e cefaclor ambos um caso (4,8%) cada.

Em relação ao contato prévio com indivíduos com doença infecto-contagiosas, em 148 prontuários (95,5%) não havia nenhuma referência, em quatro casos (2,6%) negava-se contato com alguém doente e em três (1,9%) citava-se o contato com alguma doença. Os três casos com epidemiologia positiva pra doença infecto-contagiosa referiram contato com alguém com meningite não especificada.

Pelo menos um hemograma foi realizado em 153 casos (98,7%), e apenas duas crianças (1,3%) não tinham este exame. Destes que realizaram o exame, 100 crianças (65,4%) não apresentaram leucocitose, enquanto 53 (34,6%) tinham esse dado. Desvio para a esquerda não foi observado em 144 casos (94,1%), e em apenas nove (5,9%) foi encontrado.

Resultados da análise do LCR foram obtidos em 152 casos (98,1%), e em três casos (1,9%) esse exame não foi realizado ou seu resultado não constava no prontuário. O dia da realização da punção lombar foi conhecido em 147 (96,7%) dos 152 exames e em cinco casos (3,3%) não foi registrada a data. Destes 147 exames, a maioria das crianças foi submetida à coleta do LCR no primeiro dia de evolução clínica com 75 casos (51%), seguido do terceiro dia com 15 (10,2%), do segundo e quarto dia com 14 exames (9,5%) cada e do quinto dia com 11 amostras (7,5%). O número de casos em que a amostra foi obtida a partir do quinto dia foi de 18 casos (12,2%).

A celularidade total no LCR foi obtida em 151 das 152 análises de líquido. Destas, o número de leucócitos variou entre 6 e 3.072 células, média de 272 (desvio padrão de 401), mediana de 110 e moda de 48 leucócitos. Independente do dia de evolução observou-se uma celularidade mais freqüente na faixa entre 11 e 100 células/mm³ em 64 casos (42,4%), seguido de 50 amostras (33,1%) entre 101 e 500 células/mm³, 26 (17,2%) com celularidade acima de 500 células/mm³ e por ultimo 11 pacientes (7,3%) com menos de 10 células/mm³.

A relação com os dias de evolução clínica foi realizada em 146 casos. Não se notou relação entre a celularidade do LCR e os dias de evolução clínica. (Tab 4)

TABELA 4 - Relação entre o número de leucócitos encontrado no LCR e os dias de evolução clínica das crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

Dias de Evolução	Número de Leucócitos									
	0 a 10		11 a 100		101 a 500		+ de 500		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	7	9,3	28	37,3	29	38,7	11	14,7	75	51,4
2	1	7,1	7	50,0	3	21,4	3	21,4	14	9,6
3	0	0,0	6	40,0	6	40,0	3	20,0	15	10,3
4	0	0,0	9	69,2	2	15,4	2	15,4	13	8,9
5	2	18,2	4	36,4	3	27,3	2	18,2	11	7,5
+ de 5	0	0,0	8	44,4	5	27,8	5	27,8	18	12,3
Total	10	6,8	62	42,5	48	32,9	26	17,8	146	100

A porcentagem de PMN no LCR variou entre 0% a 99%, com uma média de 51% (desvio padrão de 33%), mediana de 54 e moda de 0%, nas 150 amostras onde este dado foi obtido. Houve predomínio do intervalo de 0% a 50% de PMN com 72 casos (48%), seguido de 47 (31,3%) no intervalo de 76% a 100% e por último 31 amostras (20,7%) no intervalo de 51% a 75% de PMN, independente do dia do quadro clínico.

A relação entre a porcentagem de PMN encontrada no LCR e os dias de evolução clínica foi possível de ser realizada em 145 casos. Nestes pacientes, nota-se claramente que no primeiro dia de evolução houve predomínio da faixa entre 76% a 100% de PMN com 31 casos (41,9%). Já a partir do segundo dia de evolução, a faixa predominante é a de 0% a 50% de PMN, o que ocorreu de 46,7% a 77,8% dos casos. (Tab 5)

TABELA 5 - Relação entre a porcentagem de PMN encontrada no LCR e os dias de evolução clínica das crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

Dias de evolução	% PMN							
	0 a 50		51 a 75		76 a 100		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	26	35,1	17	23,0	31	41,9	74	51,0
2	7	50,0	3	21,4	4	28,6	14	9,7
3	7	46,7	4	26,7	4	26,7	15	10,3
4	10	76,9	2	15,4	1	7,7	13	9,0
5	8	72,7	1	9,1	2	18,2	11	7,6
+ 5	14	77,8	2	11,1	2	11,1	18	12,4
Total	72	49,7	29	20,0	44	30,3	145	100,0

Uma segunda punção lombar foi realizada em apenas 10,5% (16 casos) dos 152 pacientes em que foi feita a análise do LCR, com intervalo variando de seis a 72 horas ou mais. Em 12 pacientes (75,0%) foi percebida uma queda da porcentagem de PMN em relação a primeira punção enquanto houve aumento em apenas quatro casos (25,0%). A queda percentual de PMN na segunda punção foi em média de 33,2%.

Os níveis de glicose no LCR foram dosados em 150 (98,7%) dos 152 exames realizados, e variaram de 18 a 122mg%, com uma média de 61,1mg% (desvio padrão 12,9), mediana de 59 e moda de 53 mg%, sendo que 25 crianças (16,7%) tinham glicose abaixo do limite inferior dos valores de referência (50mg%). A concentração líquórica de proteínas também foi possível de ser obtida em 150 exames, variando entre 9 e 310mg%, média de 45,7mg% (desvio padrão de 38,9), mediana 36 e moda de 22mg%, sendo que 51 amostras (38%) apresentavam proteínas acima do limite superior dos valores de referência (45mg%).

Nos pacientes que fizeram uso de antibioticoterapia antes da punção lombar, o nível médio de glicose foi de 61,9mg%, de proteínas foi 47,6%, de leucócitos 185 células/mm³ e da porcentagem de PMN foi 43,0%. Já nos não tratados a glicose média foi de 61,2mg%, de proteínas foi 45,6mg%, de leucócitos 293 células/mm³ e da porcentagem média de PMN 51,9%.

A dosagem da DHL foi realizada em apenas dez pacientes (6,6%) das 152 análises do LCR, onde foram encontrados valores entre 3 e 35 U/l, média de 19,2 (desvio padrão de 12,2), mediana de 19 e moda de 35U/l.

A cultura do LCR foi negativa para germes comuns em todas as 152 amostras obtidas no momento da internação. Resultado do teste de detecção de antígeno através da aglutinação pelo látex foram obtidos em 29% destes casos (41 amostras), sendo na totalidade negativos.

A frequência de comorbidades nas 155 crianças internadas foi de 2,6% (quatro casos). Dessas uma criança (25,0%) era portadora do vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma (25,0%) apresentava lupus eritematoso sistêmico (LES), uma (25,0%) com epilepsia e uma (25,0%) apresentava fístula naso-liquórica.

Entre os 155 casos de meningite asséptica, a frequência de complicações foi de 2,6% (quatro casos). Destas quatro crianças, duas (50,0%) apresentaram cerebelite, uma (25,0%) oftalmoparesia supranuclear e uma (25,0%) meningoencefalite. Apenas um paciente (0,6%) necessitou de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica por um dia.

Já se analisarmos a presença de complicações entre as 19 crianças menores de dois anos de idade teremos uma frequência de 15,8% (três casos), enquanto nas maiores de dois anos a frequência foi de 0,7% (um caso), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,005$).

Intercorrências não atribuídas como complicações da MA foram diagnosticadas em 13 crianças (8,4%) durante a internação. Dessas, seis casos (46,1%) eram de pneumonia, sendo uma associada a derrame pleural, dois (15,4%) de mononucleose, um (7,7%) de escarlatina, um (7,7%) de infecção do trato urinário, uma criança (7,7%) com traqueobronquite associada à laringite, uma (7,7%) com leptospirose e uma com miosite virótica (7,7%).

O tempo de internação dos 155 pacientes variou de um a 12 dias, com uma média de 2,4 (desvio padrão de 1,6), moda e mediana de dois dias de internação.

O tipo tratamento instituído durante a internação foi obtido em 154 casos, sendo que destes, 115 (74,7%) receberam apenas tratamento sintomático, 19 (12,3%) usaram antibioticoterapia juntamente com sintomáticos, 15 crianças (9,7%) foram medicadas com associação de corticosteróides, antibioticoterapia e sintomáticos, e antivirais foram usados em cinco crianças (3,2%). Se considerarmos o uso de antibioticoterapia como um todo, 34 crianças (22,0%) receberam o uso desta medicação. (Fig 3)

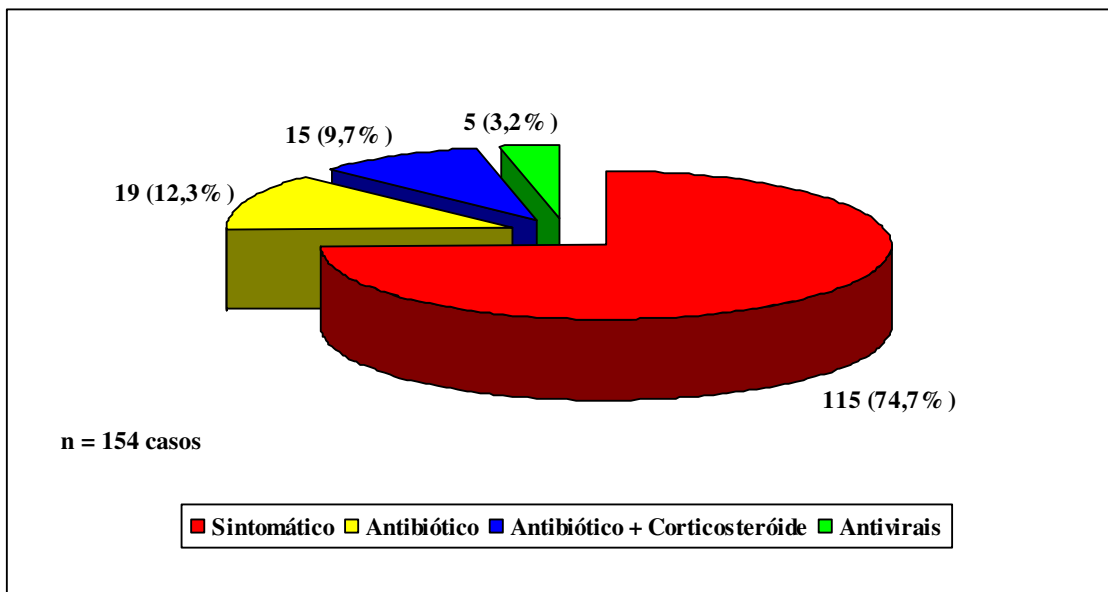


Figura 3 – Distribuição quanto a categoria de tratamento utilizada nos casos de crianças com meningite asséptica hospitalizadas no HIJG entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002.

A duração do uso de antimicrobianos durante a internação hospitalar variou de um a nove dias, com média de 3,1 dias (desvio padrão de 2,8), moda e mediana de um dia. Em 13 crianças (38,2% das que receberam antimicrobianos) o antibiótico foi mantido por mais de 48 horas no tratamento. Corticosteróides foram administrados de um a quatro dias, média de 1,3 (desvio padrão de 0,8), moda e mediana de um dia. O antiviral (aciclovir) quando indicado foi utilizado de um a cinco dias, média de 2,8 dias (desvio padrão de 1,7), moda de um e mediana de três dias.

Quanto a evolução clínica dos pacientes hospitalizados, 147 (94,8%) evoluíram para a cura, oito (5,2%) foram reinternadas por persistência dos sintomas ou complicações e nenhuma das crianças persistiu com seqüelas ou evoluiu para óbito. Apenas um paciente necessitou de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica por um dia

5. DISCUSSÃO

Infecções agudas das meninges ainda constituem um grave problema de saúde pública em vários países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Traçar o perfil da meningite asséptica na nossa população, além de necessário, pode nos fornecer informações de grande importância clínica, e se aliadas à prática médica, implicarão em racionalização de custos e melhor aproveitamento de recursos disponíveis.

Tee et al (2002) ²¹, estudaram a incidência, etiologia, características clínicas e manejo de crianças com MA em um hospital de Singapura durante o ano de 2000, e encontraram uma incidência de aproximadamente 37 casos de MA para cada 10.000 admissões.

Khetsuriani et al (2003) ²² em um estudo realizado em alguns hospitais dos EUA, estimaram que ocorreram entre 1988 e 1999, 434.000 hospitalizações no país por doenças associadas com meningite viral, com uma média anual de 36.000 hospitalizações. Os gastos médios estimados de 1993 a 1997 foram entre 234 e 310 milhões de dólares a cada ano, com um custo total de 1,3 bilhões de dólares no período de cinco anos. Os autores concluíram que a meningite viral permanece como uma importante causa de morbidade e gastos financeiros e merece esforços para o aperfeiçoamento diagnóstico, tratamento e opções para prevenção.

De acordo com os dados da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina, foram notificados 185 casos de meningite viral na Grande Florianópolis nos anos de 1998 a 2002. Destes, 26 casos ocorreram no ano de 1998, 59 em 1999, 27 em 2000, 23 em 2001 e 50 em 2002. A proporção de crianças hospitalizadas com MA no HIJG em relação ao total de casos notificados a cada ano na Grande Florianópolis foi de 96,2% em 1998, 57,6% em 1999, 92,6% em 2000, 143,5% em 2001 e 76% em 2002. A proporção no ano de 2001 ultrapassou 100% provavelmente em decorrência da não notificação dos casos ou extravio das mesmas.

De acordo com vários autores, ^{23, 24, 25} a meningite viral tem variação sazonal, com picos no verão e outono. Bittencourt et al (1985)²³, Elmore (1996)²⁶, Tatara et al (2000) ²⁷ e Nowak et al (2003) ²⁸ encontraram em seus estudos uma maior incidência da doença no verão. Já no presente estudo, a primavera foi a estação onde ocorreram o maior número de casos 29%.

Em relação ao sexo das crianças hospitalizadas com meningite asséptica, não houve diferença estatisticamente significativa em estudos prévios ^{26, 29, 30}. No presente estudo houve

um predomínio do sexo masculino, com 60% dos casos, sendo, esta proporção estatisticamente significativa.

A ocorrência de MA é mais comum em crianças acima de dois anos de idade. Em estudos anteriores de crianças hospitalizadas com MA^{29,31}, observou-se predomínio no grupo de pré-escolares. Concordando com a literatura, na presente casuística também houve um predomínio da doença nos pré-escolares, com idade média das crianças de cinco anos e 11 meses. É importante ressaltar que a incidência abaixo de dois anos correspondeu a apenas 12,3% dos casos, e não houve nenhum caso entre os neonatos.

O tempo médio entre o início dos sintomas e a procura por atendimento hospitalar foi de 2,5 dias no presente estudo, um pouco inferior ao estudo realizado no Paraná (Brasil)²³ em que a média foi de 3,9 dias.

Silva et al (1985)²⁹ em um estudo também desenvolvido em Florianópolis, encontraram alterações clínicas compatíveis com infecções de vias aéreas superiores (IVAS) em 18,18% dos seus pacientes com MA. Já em um estudo realizado na Alemanha³¹, 77% dos pacientes apresentavam faringite no momento da internação. Os sinais de IVAS antecedendo a manifestação da meningite foram relatados em 20,7% da presente série. Estas manifestações são perfeitamente explicáveis, uma vez que os *enterovirus* são responsáveis por aproximadamente 80% dos casos de MA, e os mesmos são adquiridos por via fecal-oral ou respiratória, ocorrendo replicação inicial na faringe e trato gastrointestinal inferior.

É importante observar que duas crianças tiveram diagnóstico de varicela antes do início das manifestações da MA, fazendo-nos lembrar que o próprio vírus *Varicela zoster* pode ser o agente etiológico da doença. Eyang (2003)³², relacionou entre as complicações apresentadas pelas crianças hospitalizadas com varicela, dois casos de MA.

As infecções por *enterovirus* são transmitidas de uma pessoa para outra, ocorrendo rápida disseminação em famílias e pequenas comunidades. Logo, o conhecimento da epidemiologia local poderá auxiliar na elucidação do diagnóstico de MA. Entretanto este dado foi pesquisado em apenas sete pacientes (4,5%) da presente casuística, sendo que três referiram contato com alguém com meningite. Em 95,5% dos casos não há relato sobre o contato com doenças infecto-contagiosas. Dados semelhantes foram encontrados na análise de um surto de MA na Alemanha, onde apenas 4,6% dos pacientes relataram contato com alguém doente³¹.

O início das meningites assépticas é geralmente súbito, com febre, cefaléia, vômitos e sinais meníngeos. Nowak et al (2003)²⁸ em uma análise clínica e laboratorial retrospectiva de

43 casos em adultos, verificaram que os sintomas mais freqüentes entre os casos de etiologia por *enterovirus* foram cefaléia e febre ocorrendo em 100% dos casos. Alteração do nível de consciência foi observada em 37% dos pacientes e 16% apresentaram convulsões. Rigidez de nuca foi observada em 47% das infecções pelo *enterovirus*.

Silva et al (1985)²⁹ em uma análise de um surto epidêmico, observaram sinais gerais de infecção como febre, vômitos, cefaléia, recusa alimentar e sonolência, aliados aos sinais de irritação meníngea, foram os mais freqüentemente encontrados. Fotofobia referida como um dos sintomas mais freqüentes em muitos trabalhos, foi encontrada em apenas um caso. Em um paciente foi observada convulsão e em dois observaram-se petéquias no momento da internação, sendo que este sinal pode aparecer em infecções pelos vírus *coxsackie e echo*.

Rorbaugh et al (1993)³³, que incluíram em um estudo apenas crianças com MA com menos de dois anos de idade, notaram como achados clínicos predominantes a febre (88,1%) e irritabilidade (78,7%). Achados concomitantes de envolvimento do trato respiratório superior, gastrointestinal, ou *rash* estavam presentes em menos de um terço dos pacientes. Sinais de irritação meníngea foram observados em apenas 8,7% dos casos.

No presente estudo, os sintomas relacionados ao envolvimento do SNC mais freqüentemente encontrados foram febre em 92,0% dos casos, vômitos em 87,3%, cefaléia em 74,7% seguidos de sonolência em 23,3%, dor na nuca em 10,0% dos pacientes e convulsão em 4,7%. Sinais de irritação meníngea foram observados em 74,7% dos pacientes. Entretanto, quando observamos apenas as crianças menores de dois anos de idade, notamos que febre continua sendo o sintoma mais freqüente, porém os sintomas gerais como prostração, recusa alimentar e irritabilidade aparecem em segundo lugar. Outra observação importante é a de que entre as crianças menores de dois anos os sinais meníngeos apareceram em apenas 26,3% dos pacientes. Estes achados confirmam as observações anteriores de que apenas uma minoria das crianças pequenas tem sinais e sintomas específicos da infecção do SNC.

O diagnóstico diferencial entre as meningites é fundamental para boa condução do caso, uma vez que equívocos ou atrasos no diagnóstico poderá resultar em evoluções catastróficas nos casos de meningites bacterianas ou exposições desnecessárias dos pacientes com MA a tratamentos potencialmente tóxicos e com elevados custos. Entretanto, nenhum parâmetro laboratorial isolado do LCR ou do sangue poderá ser preciso para diferenciação dos casos, podendo-se observar sobreposição de tais parâmetros entre MA e MB³⁴.

Spanos et al (1989)³⁴ estudaram informações obtidas do prontuário de 573 crianças com idade entre um mês e 15 anos e diagnóstico de meningite, internadas em um hospital da Bahia (Salvador – Brasil). Entre as 167 crianças com MA, foi encontrada pleocitose do LCR com valor médio de 337,5 células/mm³ (desvio padrão de 358,5).

Semelhantes a estes achado, na presente casuística, o número de leucócitos encontrado no LCR variou entre 6 e 3.072 células/mm³, com uma média de 272 (desvio padrão de 401), Independente do dia de evolução, observou-se uma celularidade mais freqüente na faixa entre 11 e 100 células com 42,4% dos casos.

O achado laboratorial clássico é de LCR predominantemente linfomonocitário, mas inicialmente pode ser de predomínio de polimucleares, havendo debates de quando exatamente ocorre a mudança dos padrões do LCR. No presente estudo, encontrou-se uma porcentagem média de PMN no LCR de 51,0%, variando entre 0% e 99%, sendo que em 52% dos casos havia um predomínio de PMN no LCR independente do dia de evolução clínica.

Alguns estudos suportam os presentes achados e mostram um alto índice de predomínio de PMN em pacientes com MA. Lepow et al (1962)³⁵ descreveram 407 pacientes com MA nos quais dois terços tinham um predomínio de PMN. Mais recentemente, Chiou et al (1998)³⁶ mostraram que 62,5% da série de 25 crianças com meningite virótica tinham predomínio PMN. Finalmente, Negrini et al (2000)³⁷ mostraram entre 138 crianças com MA uma porcentagem maior de 50 % de PMN em 56,5% das amostras do LCR.

Outros estudos interpretam a porcentagem de PMN em relação ao tempo do início dos sintomas. Muitos dos pacientes da presente série tinham um predomínio de PMN, mesmo quando a PL foi realizada após 24 horas do início dos sintomas. Entre os pacientes que realizaram PL até 24 horas do início do quadro clínico, 64,9% tinham predomínio de PMN, e após 24 horas 35,2%. Estes achados são suportados por Negrini et al (2000)³⁷ que mostrou que 51% dos pacientes mantinham um predomínio de PMN no LCR quando a PL foi realizada após 24 horas do início do quadro clínico, e que mesmo após 48 horas muitos pacientes tinham um predomínio de PMN. Entretanto estes dados diferem dos estudos de Feigin et al (1973)³⁸, Varki et al (1979)³⁹ e Amir et al (1991)⁴⁰ que sugerem uma rápida mudança do padrão PMN para células mononucleares.

Negrini et al (2000)³⁷ sugerem que o predomínio de PMN como um critério isolado, é um marcador pobre para a definição do tipo de meningite. O valor preditivo positivo (VPP) de predomínio de PMN, determinado por estes autores para MA, é alto (81%) enquanto o VPP

para MB é apenas 19%. Isto sugere, que durante o pico de sazonalidade de MA, um paciente com predomínio de PMN no LCR tem realmente mais chances de ter MA que MB. Estes resultados são similares aqueles mostrados por Spanos et al (1989)³⁴ em 422 pacientes com meningite, onde a porcentagem de PMN demonstrou significativa sobreposição para MB e MV e não poderia ser usada como um recurso diagnóstico isolado.

Quando o diagnóstico de MB não pode ser conclusivamente excluído depois da PL inicial, é importante que uma segunda PL entre 24 e 72 horas seja indicada, como recomendaram Feing et al (1973)³⁸ e Bittencourt et al (1989)²³.

Em um estudo realizado na Alemanha³⁴, as mudanças na contagem de leucócitos no LCR durante os primeiros dois dias de hospitalização foi muito variável, sendo vista queda na proporção de PMN em 70% dos casos de MA. Os autores observaram também que a chance de detectar uma queda da porcentagem de PMN aumenta um pouco com o intervalo de tempo entre as punções. Quando a segunda punção foi efetuada até 12 horas após a primeira, 63% tiveram queda na porcentagem de PMN; entre 13 e 48 horas a porcentagem caiu em 71% dos casos.

Concordando com estes dados, no presente estudo uma segunda punção lombar foi realizada em apenas 10,5% (16 casos) dos pacientes, com intervalo variando de seis a 72 horas ou mais. Em 12 pacientes foi percebida uma queda da porcentagem de PMN em relação a primeira punção enquanto houve aumento em apenas quatro casos. A queda percentual de PMN na segunda punção foi em média de 33,2%.

Lucena et al (1997)⁴¹ estudaram informações obtidas do prontuário de 573 crianças com idade entre um mês e 15 anos e diagnóstico de meningite, internadas em um hospital da Bahia (Salvador – Brasil). Entre as 167 crianças com MA, foi encontrada glicorraquia média de 53,1mg% (desvio padrão de 7,5 mg%), proteinorraquia abaixo de 40mg% em 61,7% dos casos, entre 41 mg% e 100 mg% em 26,9%, variando de 101 mg% a 200 mg% em 2,4% e acima de 200 mg% em 2,4% dos pacientes. Glicorraquia menor que 45 mg% e proteinorraquia acima de 140 mg% mostraram-se preditores de meningite piogênica.

Dados semelhantes foram encontrados no presente estudo, com níveis de glicose variando entre 18 mg% e 122 mg%, com uma média de 61,1 mg%, sendo que 16,7% dos pacientes apresentaram glicorraquia abaixo de 50 mg%. Proteinorraquia teve uma média de 45,7 mg%, variando entre 9 mg% e 310 mg%, sendo que 38% das amostras do LCR apresentavam proteínas acima de 45 mg%. Estes dados confirmam as observações de que o nível de glicose

geralmente é normal, embora ocasionalmente observe-se uma depleção moderada, e que a concentração de proteínas tende a ser normal ou levemente aumentada na MA ^{3,4,5}.

Spanos et al (1989) ³⁴ analisando os valores preditivos, das observações iniciais em casos de meningite, encontraram níveis de glicose e de proteínas do LCR mais baixos, além da porcentagem de PMN ser levemente reduzida em pacientes que usaram antibiótico antes da punção. Entretanto, estes dados diferem do estudo realizado por Geiseler et al (1980) ⁴², os quais observaram que o uso prévio de antibióticos diminui a positividade das culturas do LCR mas não altera significativamente a contagem de células, a proteinorraquia e a glicorraquia.

Na presente casuística os pacientes que fizeram uso de antibioticoterapia antes da punção lombar tiveram nível médio de glicose e de proteínas levemente aumentado em relação aqueles que não o fizeram. Já a porcentagem de PMN foi ligeiramente mais baixa naqueles que utilizaram antibiótico (43,0%) em relação ao outros (51,9%).

A DHL é uma enzima fermentativa que está presente na maioria dos tecidos e em vários fluidos orgânicos, entre eles o LCR, podendo apresentar atividade aumentada em várias afecções do SNC ¹⁷. Silva et al (1983) ⁴³ determinaram a atividade da DHL em 170 amostras do LCR e encontraram entre os pacientes com MA valores médios de 29,2 U/l (desvio padrão de 10,7). Quando comparados os níveis de DHL entre MB e MA evidenciou-se uma diferença altamente significativa, permitindo assegurar que essa enzima seria um importante indicador no diagnóstico diferencial da meningite s agudas, sendo que valores acima de 70 sugerem meningite piogênica.

Apesar da DHL ter sido dosada em apenas dez pacientes (6,6%) das 152 análises do LCR, os valores encontrados concordam com este estudo, com uma variação entre 3 U/l e 35 U/l e média de 19,2 U/l.

Quando se avalia pacientes não tratados previamente com ATB, a bacterioscopia pelo Gram tem demonstrado sensibilidade entre 60,0% e 92,0% ⁴⁴. No presente estudo todos os pacientes tiveram bacterioscopia e cultura do LCR negativas.

Stein (1972) ⁴⁵, em um estudo realizado com 200 crianças febris, observou que uma contagem elevada de neutrófilos, mesmo com um número significativo de formas imaturas, pode comumente ser vista em uma variedade de infecções viróticas, e não é um indicador confiável da causa da doença.

Os resultados observados por Spanos et al (1989)³⁴, em uma casuística de 422 pacientes, mostraram que a contagem de leucócitos no sangue periférico não foi útil para o diagnóstico diferencial entre MA e MB, e que apenas leucocitose extrema (superior a 27.200 leucócitos/mm³), e grandes desvios a esquerda (acima de 15% de bastões) poderiam ser interpretados como uma evidencia de MB.

No presente estudo, 98,7% das crianças realizaram pelo menos um hemograma durante a internação, sendo leucocitose encontrada em 65,4% das amostras e desvio para a esquerda em apenas 5,9% das crianças.

A dificuldade em fazer um diagnóstico laboratorial de MA usando as técnicas tradicionais tem estimulado o desenvolvimento e estudo de novas alternativas, algumas das quais já são utilizadas em alguns locais, não estando, entretanto, disponíveis no nosso meio.

Estudos nos EUA mostraram que técnicas de identificação de vírus podem mudar diretamente o manejo clínico da MA, abreviando o uso de antibióticos e reduzindo o tempo gasto no hospital. A sensibilidade da cultura do LCR para o diagnóstico de enterovirus em 65-75%, mas a média de tempo para crescimento dos enterovirus é de até 72 horas e assim o médico já tomou a decisão terapêutica antes que os resultados da cultura estejam disponíveis. Hoje a PCR é a melhor alternativa para estabelecer o diagnóstico de meningite por enterovirus. Ela tem sido testada numerosamente em estudos clínicos e foi considerada mais sensível que a cultura e 100% específica⁴⁶. Em muitos, em especial hospitais ligados a universidades, um diagnóstico da etiologia virótica específica pela PCR é realizado com até 24 horas e isto influencia significativamente na qualidade e custo da conduta terapêutica⁴⁷.

Ramers et al (2000)⁴⁸ em um estudo para determinar o impacto do diagnóstico pela PCR no manejo clínico em pacientes com suspeita de MA, demonstrou que pacientes que tinham PCR para meningite por *enterovirus* eram submetidos significativamente a menos exames, recebiam antibióticos intravenosos por menos tempo, e tinham um tempo de hospitalização menor que os os pacientes não submetidos a diagnóstico pela PCR.

Bittencourt et al (1985)²³ em um estudo comparando as características clínicas e laboratoriais de pacientes com MV e MB, demonstraram que as complicações na MV normalmente são auto-limitadas.

Em um estudo realizado nos EUA³³ com crianças menores de dois anos de idade, a presença de complicações agudas do SNC ocorreu em 10% dos casos, não estando associado

a seqüelas. Além disso, foi observado que valores laboratoriais não diferiram entre os pacientes com e sem complicações.

Em um estudo realizado por Nowak et al (2003)²⁸ na Alemanha, a taxa de pacientes com meningite por *enterovirus* admitidos na unidade de tratamento intensivo foi de 10,5% e 5% necessitaram entubação e assistência ventilatória, e em apenas um estes procedimentos foram necessários por mais de 24 horas.

Entre as 155 crianças do presente estudo, a freqüência de complicações foi de 2,7% (quatro casos). Entretanto, quando se analisa a presença entre os lactentes tem-se uma incidência de 15,8%, enquanto no restante da casuística as complicações surgiram em apenas 0,7%, mostrando assim uma freqüência maior entre os menores de dois anos de idade, diferença esta estatisticamente significativa. Somente um paciente necessitou de unidade de tratamento intensivo e ventilação mecânica por apenas 24 horas.

Silva et al (2002)³⁰ verificando a freqüência de *enterovirus*, *leptospiras* e *arbovirus* como agentes causais da MA em períodos não epidêmicos em Salvador (Bahia), encontraram a *Leptospira sp* como agente etiológico em 7,1% dos 112 pacientes.

Chesky et al (2000)⁴⁹ utilizando PCR para diagnóstico laboratorial de MA e encefalite, encontraram entre os principais patógenos o *EBV* em 2,9% das amostras do LCR, e *VZV* em 1,0% dos casos.

Já Nowak et al (2003)²⁸, também utilizando técnicas de PCR, encontrarão o *VZV* como agente etiológico em 5% dos 43 casos de MA analisados.

Na presente série, a identificação etiológica não foi realizada por impossibilidade técnica local. Entretanto, como duas crianças tiveram diagnóstico de mononucleose infecciosa, duas de varicela antes da internação e uma de leptospirose, muito provavelmente o agente etiológico nestes casos deve ter sido os microorganismos causadores destas enfermidades, apesar dos mesmos não terem sido isolados. Além destes casos, um paciente com diagnóstico de MA realizado clinicamente, o qual apresentava uma fístula nasoliquórica e iniciou com sintomas de irritação meníngea após realização de ventriculografia, sugerindo tratar-se de meningite química causada pelo contraste.

Como a distinção entre MA e MB no momento da chegada ao serviço de saúde é algumas vezes difícil, crianças que apresentem pleocitose do LCR podem ser admitidas ao hospital para receberem antibioticoterapia de largo espectro até a definição diagnóstica do caso^{27, 34, 50}.

Bittencourt et al (1985) ²³ em um estudo realizado no Paraná (Brasil), com pacientes com MA entre 10 e 48 anos de idade, encontraram um tempo médio de internação de sete dias, variando de três a 14 dias, sendo que 30% destes pacientes receberam tratamento empírico com antibióticos os quais permaneceram no máximo três dias.

Elmore et al (1996) ²⁶ analisaram 171 casos de meningite com bacterioscopia pelo Gram negativas, quanto ao manejo clínico e evolução, e demonstraram uma duração média de internação de quatro dias e uso de antibioticoterapia empírica em 51% dos pacientes.

Tee et al (2002) ²¹ encontraram entre os 87 pacientes com MA incluídos no seu estudo um tempo médio de internação de sete dias, com uma variação entre quatro e 17 dias sendo que 96,6% destes receberam tratamento com antibióticos por uma média de 5,5 dias, variação de dois a 14 dias. Em 2,3% dos pacientes foi associado o uso de aciclovir ao tratamento.

No presente estudo, o tempo de internação variou de um a 12 dias, com uma média de 2,4 dias, moda de dois dias de internação. A instituição de tratamento empírico com antibióticos ocorreu em 22,0% dos pacientes, com uma permanência média de 3,1 dias, entretanto com moda de um dia. Mesmo após o resultado da cultura do LCR ser negativa 38,3% das crianças que receberam antimicrobianos, o tratamento foi mantido por mais de 48 horas.

Apesar de diversos autores ^{51,52} terem demonstrado os benefícios do uso da dexametasona na redução de seqüelas neurológicas ou auditivas em meningites bacterianas, especialmente quando iniciado antes da antibioticoterapia, e de não haver risco no uso de corticosteróides para pacientes portadores de meningites virais ou causadas por outros agentes ⁵³, sua utilização em casos de meningite asséptica é contra-indicada, já que prejudica uma das oportunidades diagnósticas que é a “virada mononuclear líquórica”. A dexametasona foi utilizada em 9,7% dos pacientes da presente casuística, com duração média de 1,3 dias ²³.

Embora numerosos estudos ⁵⁴ tenham demonstrado os efeitos específicos das terapias antivirais na encefalite por HSV, nenhum tem investigado a eficiência dos agentes antivirais nos pacientes com meningite por HSV. No entanto, dada a alta morbidade e mortalidade por encefalite por HSV, no manejo terapêutico dos pacientes com meningite supostamente associada com HSV, recomenda-se a administração de aciclovir ²⁸.

No presente estudo, aciclovir foi utilizado em cinco pacientes (3,2% dos casos), com duração média de 2,8 dias. Entre estas cinco crianças, quatro apresentavam sinais compatíveis com envolvimento encefálico, sendo duas que apresentaram crise convulsiva tônico-clônica generalizada (uma associada a mau estado geral no momento da admissão), uma que estava

com ataxia cerebelar aguda, e um paciente que tinha alterações compatíveis com oftalmoparesia supra-nuclear. A quinta criança era portadora do HIV.

O prognóstico da MA depende da causa, geralmente dizendo-se que a MA é uma desordem benigna e com um bom prognóstico. Entretanto, ela traz um certo grau de morbidade e mortalidade, principalmente se associada com complicações ou quando acomete crianças mais jovens ⁹.

Tee et al (2002) ²¹ observaram evolução favorável em todos os 87 pacientes pediátricos incluídos no seu estudo. Já Nowak (2003) ²⁸ demonstrou uma boa evolução de seus pacientes em 37% dos casos, regular em 58% e ruim em 5%.

Na presente casuística, todos os pacientes evoluíram para cura, apesar de alguns terem apresentado complicações agudas temporárias.

Entre as enfermidades que acometem o ser humano com certeza as infecções do sistema nervoso estão entre as mais temíveis, não somente para a população leiga como também para os profissionais de saúde. A irreversibilidade de lesões que podem atingir as células nervosas justifica tamanha temeridade.

A correta diferenciação entre os processos infecciosos assépticos e bacterianos que atingem as meninges é crucial para um manejo preciso e bem sucedido. O tratamento antimicrobiano oportunamente bem indicado poderá, além de salvar a vida, evitar graves seqüelas; por outro lado, um tratamento antimicrobiano erroneamente indicado poderá ocasionar danos ao paciente, por seus possíveis efeitos colaterais, pelo prolongamento desnecessário da hospitalização e por todos os riscos inerentes a esta maior permanência dentro do ambiente hospitalar.

A comprovação etiológica das infecções do sistema nervoso deve ser constantemente almejada e os avanços nos métodos diagnósticos devem estar disponíveis no local e no momento em que se fizerem necessários.

Paralelamente, as medidas preventivas existentes devem ser constantemente implementadas e os estudos científicos devem prosseguir para que novas e mais eficazes medidas possam ser cada vez mais implantadas.

6. CONCLUSÕES

A análise dos resultados do presente estudo, associada a avaliação da literatura científica, permitiram as seguintes conclusões:

1. Um número significativo de casos de MA vem ocorrendo a cada ano no nosso meio, com ocorrência mais freqüente no sexo masculino, faixa etária dos pré-escolares, sendo que a maioria das crianças apresentou manifestações clínicas características da doença.
2. Os achados laboratoriais foram pouco específicos para MA, ocorrendo um predomínio de PMN no LCR em 52% dos casos, não sendo limitado aos pacientes que apresentavam até 24 horas do início dos sintomas.
3. Em apenas 10,5% dos casos foi realizada uma segunda punção lombar com objetivo de elucidação diagnóstica, apesar de um número considerável de crianças (22%) terem recebido antibioticoterapia por dificuldade em diferenciar a etiologia da doença através dos recursos disponíveis.
4. A permanência hospitalar foi predominantemente de dois dias, sendo que o prognóstico da MA foi bom, independentemente da idade do paciente.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cherry JD. Aseptic Meningitis and Viral Meningitis. In: Cherry JD, editor. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 450-57.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance. MMWR 1990;39:6-13.
3. Silva HR. Meningite Asséptica. In: Freire LMS, editor. Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência. 2^a ed: MEDSI; 2000. p. 1224-30.
4. Prober CG. Central Nervous System Infections. In: Nelson WE, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 17^a ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 2038-47.
5. Davis L. Aseptic and Viral Meningitis. In: Prober GG, editor. Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 328-36.
6. Chonmaitree T, Menegus M, Powell K. The clinical relevance of 'CSF viral culture'. A two-year experience with aseptic meningitis in Rochester, NY. Jama 1982;247(13):1843-7.
7. Carvalho AP. Enteroviroses. In: Carvalho WB, editor. Terapeutica e Prática Pediátrica. 2^a ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 863-68.
8. Nath A, Berger JR. Meningite e Encefalite Virais Agudas. In: Plum F, editor. Cecil Tratado de Medicina Interna. 21^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 2368-71.

9. Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis. *Dev Med Child Neurol* 1991;33(5):446-51.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Summary of Notifiable Diseases, United States, 1994. *MMWR* 1995;43(53).
11. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Meningitis. [online]. Acessado em 26 de novembro de 2003. Disponível em: www.cdc.gov
12. Brasil. Ministerio da Saúde. Portaria no 1943, de 18 outubro de 2001. Brasília; 2001. I
13. Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Agravos de Notificação [online]. Acessado em 10 de dezembro de 2003. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br>
14. Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde Vigilância Epidemiológica.
15. Marcondes E, Machado DVM, Setian N, Carazza FR. Crescimento e Desenvolvimento. In: Marcondes E, editor. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1994. p. 35-63.
16. Pesce M. Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures. In: Nelson WE, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 2339-419.
17. Fishman RA. Composition of Cerebrospinal Fluid. In: Fishman RA, editor. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1980. p. 168-252.
18. Exames Complementares - Valores de Referência. In: Freire LMS, editor. *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*. 2ª ed: MEDSI; 2000. p. 2259-60.

19. EpiData. An extended tool for validated entry and documentation of data [computer program]. Version 2.1 ed. Odense Denmark; 2001
20. EpiInfo. A word processing, database and statistics program for public health [computer program]. Version 6.04 ed. Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention; 1997
21. Tee WS, Choong CT, Lin RV, Ling AE. Aseptic meningitis in children--the Singapore experience. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31(6):756-60.
22. Khetsuriani N, Quiroz ES, Holman RC, Anderson LJ. Viral meningitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1999. *Neuroepidemiology* 2003;22(6):345-52.
23. Bittencourt PRM, Moraes LM, Bernardes ABS, Machado SM. Meningites viral benigna: critérios simples para diagnósticos. *Rev méd Paraná* 1985;43(3/4):70-3.
24. Rotbart HA, O'Connell JF, McKinlay MA. Treatment of human enterovirus infections. *Antiviral Res* 1998;38(1):1-14.
25. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000;20(3):277-92.
26. Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ. Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 1996;100(1):78-84.
27. Tatara R, Imai H. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Pediatr Int* 2000;42(5):541-6.
28. Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol* 2003;10(3):271-80.

29. Silva RJM, Carvalho AP, Guedert JM, Silva MRC. Meningite asséptica: análise de um surto epidêmico. *ACM arq catarin med* 1985;14(1):17-22.
30. Silva HR, Tanajura GM, Tavares-Neto J, Gomes Md Mde L, Linhares Ad Ada C, Vasconcelos PF, et al. [Aseptic meningitis syndrome due to enterovirus and *Leptospira* sp in children of Salvador, Bahia]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(2):159-65.
31. Bottner A, Daneschnejad S, Handrick W, Schuster V, Liebert UG, Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(12):1126-32.
32. Eyng C. Avaliação Clínica e Epidemiológicas das Crianças Hospitalizadas com Varicela [Trabalho de Conclusão de Curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2003. 30 p.
33. Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F, Roberts K, Rosenberg LA, Doran T, et al. Aseptic meningitis in infants younger than 2 years of age: acute illness and neurologic complications. *Pediatrics* 1993;92(2):206-11.
34. Spanos A, Harrell FE, Jr., Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *Jama* 1989;262(19):2700-7.
35. Lepow ML, Coyne N, Thompson LB, Carver DH, Robbins FC. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med* 1962;266:1188-93.
36. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, Soong WJ, Wu KG, Tang RB, et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol* 1998;15(3):155-9.

37. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;105(2):316-9.
38. Feigin RD, Shackelford PG. Value of repeat lumbar puncture in the differential diagnosis of meningitis. *N Engl J Med* 1973;289(11):571-4.
39. Varki AP, Puthuran P. Value of second lumbar puncture in confirming a diagnosis of aseptic meningitis. A prospective study. *Arch Neurol* 1979;36(9):581-2.
40. Amir J, Harel L, Frydman M, Handsher R, Varsano I. Shift of cerebrospinal polymorphonuclear cell percentage in the early stage of aseptic meningitis. *J Pediatr* 1991;119(6):938-41.
41. Lucena R, Gomes I, Melo A. [Laboratory and clinical variables in the differential diagnosis of aseptic and pyogenic meningitis in children]. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(3B):588-93.
42. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, Reddi KT, Moses VK. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980;2(5):725-45.
43. Silva RJM, Zunino JN, Sandner CS, Bergamaschi MA. Desidrogenase láctica nas meningites agudas da criança. *ACM arq catarin med* 1983;12(1):21-7.
44. Hristeva L, Bowler I, Booy R, King A, Wilkinson AR. Value of cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of meningitis in the newborn. *Arch Dis Child* 1993;69(5 Spec No):514-7.
45. Stein RC. The white blood cell count in fevers of unknown origin. *Am J Dis Child* 1972;124(1):60-3.

46. Henquell C, Chambon M, Bailly JL, Alcaraz S, De Champs C, Archimbaud C, et al. Prospective analysis of 61 cases of enteroviral meningitis: interest of systematic genome detection in cerebrospinal fluid irrespective of cytologic examination results. *J Clin Virol* 2001;21(1):29-35.
47. Nigrovic LE, Chiang VW. Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(8):817-21.
48. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *Jama* 2000;283(20):2680-5.
49. Chesky M, Scalco R, Failace L, Read S, Jobim LF. Polymerase chain reaction for the laboratory diagnosis of aseptic meningitis and encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(3B):836-42.
50. 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* 2002;110(4):712-9.
51. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319(15):964-71.
52. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324(22):1525-31.
53. Waagner DC, Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH, Jr. Lack of adverse effects of dexamethasone therapy in aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(12):922-3.

54. Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol* 2001;248(6):469-77.

8. NORMAS ADOTADAS

Adotou-se a normatização para os trabalhos de conclusão de curso de graduação em medicina, de acordo com a resolução No 001/2001 aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis-SC, 2001.

APÊNDICE 1

Parecer do Comitê de Pesquisa com Seres Humanos

APÊNDICE 2

Municípios da 18ª regional de Saúde de Santa Catarina

APÊNDICE 3

Ficha de Coleta de Dados