

Corticosteroides na Meningite Aguda Bacteriana

Corticosteroids for Acute Bacterial Meningitis

Ana Dias Curado¹, Ricardo M Fernandes^{1,2,3}, Ana Brett^{4,5,6}

Acta Pediatr Port 2018;49:297-300

DOI: 10.21069/APP.2018.14652



Introdução

A meningite bacteriana é uma infeção grave das meninges que está associada a taxas elevadas de mortalidade e morbidade, mesmo após o início da era antibiótica e com a melhoria dos cuidados de saúde.¹⁻³ O défice auditivo e as sequelas neurológicas são uma importante fonte de morbidade, ocorrendo em 5% a 40% dos indivíduos.⁴ A abordagem terapêutica baseia-se no início precoce de antibioterapia empírica, sendo que o uso de terapêutica anti-inflamatória adjuvante, como a corticoterapia, se mantém controverso.⁵⁻⁷

Objetivos

Apresentam-se e comentam-se os resultados de uma revisão sistemática da *Cochrane Database of Systematic Reviews*,¹ cujo objetivo foi avaliar o efeito do uso de terapêutica adjuvante com corticosteroides *versus* placebo, na mortalidade, défice auditivo e sequelas neurológicas em crianças e adultos com meningite aguda bacteriana.

Métodos

Nesta revisão foi realizada uma atualização da revisão publicada em 2013 que seguiu a metodologia padronizada das revisões Cochrane, incluindo a pesquisa sistemática de estudos até fevereiro de 2015, pesquisa manual das referências citadas em estudos publicados e de resumos apresentados em congressos e registos de estudos clínicos da Organização Mundial de Saúde e da ClinicalTrials.gov, até junho de 2015.

Foram incluídos ensaios clínicos controlados e aleato-

rizados, com participantes de todas as idades, com o diagnóstico de meningite bacteriana adquirida na comunidade, sob antibioterapia, submetidos a terapêutica com corticosteroides ou placebo.

Foram considerados *outcomes* primários a mortalidade, sequelas auditivas (graves se perda auditiva bilateral > 60 dB ou necessidade de prótese auditiva) e sequelas neurológicas (presença de défices neurológicos focais ou epilepsia *de novo*, ataxia grave ou perturbação grave da memória / concentração). Definiram-se como *outcomes* secundários a ocorrência de efeitos adversos caracterizados por hemorragia gastrointestinal clinicamente evidente, artrite reativa, pericardite, infeção a vírus *herpes zoster* ou *herpes simplex*, infeção fúngica, febre recorrente (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ após pelo menos um dia de apirexia) e febre persistente (febre com duração superior a cinco dias após início de antibioterapia adequada).

Foi realizada uma análise de subgrupos de acordo com a idade (< 16 anos e 16 anos), microrganismos responsáveis (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*), local do estudo (países desenvolvidos e em desenvolvimento), altura de administração da corticoterapia (prévia ou simultaneamente com a primeira dose de antibiótico e após a primeira dose) e qualidade metodológica dos estudos (definida pelos autores como alta, moderada e baixa, consoante a classificação nos itens da *Cochrane Risk of Bias Tool*). Todos os resultados foram apresentados em variáveis dicotómicas, tendo sido usado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) como medida de efeito. A heterogeneidade estatística dos resultados foi avaliada através da medida I^2 .

Para os estudos com dados de seguimento e *outcomes* em falta, foram realizadas análises de sensibilidade por imputação de dados.

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

4. Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

5. Unidade de Infeciologia, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

6. Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência

Ana Dias Curado

anacurado@campus.ul.pt

Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

Recebido: XX/XX/2018 | Aceite: XX/XX/2018

Resultados

Foram incluídos 25 estudos com um total de 4121 participantes (2064 tratados com corticosteroides e 2057 com placebo), dos quais 2511 crianças. Os principais resultados encontram-se representados na Tabela 1.

Nove estudos decorreram em países em desenvolvimento e 16 em países desenvolvidos.

A dexametasona foi o corticosteroide mais utilizado (22 dos 25 estudos, 1949 participantes), com dosagens entre 0,4-1,5 mg/kg/dia e duração entre dois e quatro dias. A medicação em estudo foi administrada prévia ou simultaneamente com a primeira dose de antibiótico em 13 estudos e após a primeira dose em oito. A mortalidade variou entre 0% e 54%.

A qualidade da evidência foi considerada alta em quatro estudos, moderada em 14 e baixa em sete.

Mortalidade

Verificou-se uma redução não estatisticamente significativa da mortalidade no grupo tratado com corticosteroides (Tabela 1).

O uso de corticosteroides reduziu a mortalidade na meningite a *Streptococcus pneumoniae* (RR 0,84; IC 95% 0,72 a 0,98), mas não na meningite a *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis*.

Sequelas auditivas e neurológicas

Na globalidade, o uso de corticosteroides associou-se a taxas mais baixas de défice auditivo grave, de qualquer défice auditivo e de sequelas neurológicas. Em crianças, o seu uso reduziu a ocorrência de perda auditiva (Tabela 1). Nas crianças com meningite a *Haemophilus influenzae*, a perda auditiva grave foi significativamente reduzida com o uso de corticosteroides (RR 0,34; IC 95% 0,20 a 0,59),

não se tendo constatado benefício estatisticamente significativo na meningite causada por outros microrganismos (RR 0,95; IC 95% 0,65 a 1,39).

Nos estudos em países desenvolvidos, os corticosteroides contribuíram para uma redução do défice auditivo grave (RR 0,52; IC 95% 0,35 a 0,78) e sequelas neurológicas (RR 0,67; IC 95% 0,46 a 0,97) em crianças quando incluindo todos os microrganismos, não se tendo verificado efeito benéfico nos estudos realizados em países em desenvolvimento.

Relativamente ao período de administração, não foram demonstradas diferenças significativas nas sequelas auditivas e neurológicas.

Quando analisados os subgrupos de acordo com a qualidade dos estudos, foi demonstrado efeito benéfico do uso de corticosteroides na redução do défice auditivo grave apenas nos estudos de moderada qualidade (RR 0,47; IC 95% 0,29 a 0,75), no entanto, com heterogeneidade significativa entre subgrupos (I^2 70%).

A análise de sensibilidade por imputação de dados omisso não demonstrou benefício do uso de corticosteroides na perda auditiva ou sequelas neurológicas.

Efeitos adversos

Os doentes tratados com corticosteroides tiveram mais febre recorrente (RR 1,27; IC 95% 1,09 a 1,47), mas menos febre persistente (RR 0,29; IC 95% 0,12 a 0,70), comparativamente ao grupo controlo. Outros efeitos adversos ocorreram em proporção semelhante em ambos os grupos.

Tabela 1. Comparação do uso de corticosteroides *versus* placebo em doentes com meningite bacteriana aguda

| Outcome | Efeito relativo (corticosteroides vs placebo) | Número de participantes | Qualidade da evidência (GRADE) |
|---------------------------------|---|-------------------------|--------------------------------|
| Mortalidade Geral* | 17,8% vs 19,9%; RR 0,9; IC 95% 0,80 a 1,01 | 4121 | Moderada |
| Crianças | 13,1% vs 14,7%; RR 0,89; IC 95% 0,74 a 1,07 | (25 estudos) | |
| Défice auditivo grave Geral* | 6% vs 9,3%; RR 0,67; IC 95% 0,51 a 0,88 | 2437 | Elevada |
| Crianças | 7,3% vs 11,2%; RR 0,67; IC 95% 0,49 a 0,91 | (17 estudos) | |
| Qualquer défice auditivo Geral* | 13,8% vs 19%; RR 0,74; IC 95% 0,63 a 0,87 | 2785 | Elevada |
| Crianças | 14,6% vs 20,4%; RR 0,73; IC 95% 0,61 a 0,86 | (20 estudos) | |
| Sequelas neurológicas | 17,9% vs 21,6%; RR 0,83; IC 95% 0,69 a 1,00 | 1756 | Elevada |
| Febre recorrente | 28,3% vs 22,1%; RR 1,27; IC 95% 1,09 a 1,47 | 1723 | Moderada |
| | | (12 estudos) | |

IC 95% - intervalo de confiança a 95%; RR - risco relativo.

* Resultados com base no total dos estudos incluídos nesta revisão.

Conclusões

Esta revisão sistemática demonstrou que os corticosteroides reduziram significativamente a perda auditiva e sequelas neurológicas, mas não a mortalidade, em doentes com meningite bacteriana. Em crianças, o seu uso teve um efeito benéfico na prevenção de défice auditivo grave e de qualquer défice auditivo, sendo que em estudos realizados em países desenvolvidos se verificou também efeito protetor na redução de sequelas neurológicas.

Comentários

Apesar da incidência da meningite bacteriana em idade pediátrica ter diminuído com a introdução das vacinas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, esta infeção continua a associar-se a morbimortalidade significativa,⁸ justificando-se a necessidade de procurar terapêuticas adjuvantes eficazes.

A meningite é caracterizada por inflamação importante do espaço subaracnoideu, pelo que se postula que o uso de corticoterapia poderá reduzir este processo inflamatório.⁹ No entanto, existe a possibilidade do seu uso poder atrasar a esterilização do líquido, pois ao reduzir a inflamação e permeabilidade da barreira hemato-encefálica, poderá existir potencial interferência na penetração da antibioterapia no espaço subaracnoideu.¹⁰ Os efeitos benéficos demonstrados nesta revisão suportam o uso de corticoterapia em crianças e adultos com meningite aguda bacteriana nos países desenvolvidos, sendo reforçados pela ausência de efeitos adversos importantes.

A dexametasona foi considerada o corticosteroide de escolha, por ter melhor penetração na barreira hemato-encefálica e maior duração de ação biológica, podendo ser iniciada prévia ou simultaneamente com a primeira dose de antibiótico. A maioria dos estudos incluídos usou um regime com duração de quatro dias, sem um aumento de efeitos adversos em relação a um regime de dois dias, sendo a primeira a posologia recomendada nesta revisão. O uso de corticoterapia tem sido bem fundamentado nas meningites a Hib, que representaram uma proporção elevada dos estudos com crianças incluídos desta revisão. Contudo, esta doença foi virtualmente eliminada nos países desenvolvidos com a vacinação universal. Embora não se tenha constatado benefício estatisticamente significativo na meningite causada por outros microrganismos, esta revisão demonstrou que, em países desenvolvidos, ocorreu um efeito favorável do uso de corticosteroides no défice auditivo grave,

quando incluídos todos os microrganismos, nomeadamente não Hib.

Atualmente, várias *guidelines* e protocolos de países desenvolvidos, entre os quais o Reino Unido e os Estados Unidos da América,^{6,8,9,11,12} recomendam o uso precoce de dexametasona (0,15 mg/kg, quatro vezes por dia, durante quatro dias) perante a suspeita ou confirmação de meningite bacteriana em crianças com 3 ou mais meses, suportadas pelos resultados desta revisão. A *guideline* sul africana,¹³ que se baseia em estudos em países em desenvolvimento, não o recomenda. Segundo os protocolos europeus da European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,⁸ recomenda-se suspender a dexametasona em doentes cuja meningite bacteriana foi excluída ou se o microrganismo causal for outro que não o *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, embora alguns peritos aconselhem que deva ser continuada independentemente da bactéria causal.⁸

De notar que o papel da corticoterapia adjuvante na meningite neonatal se mantém pouco claro pelo diferente espetro de microrganismos causais e carência de dados de estudos clínicos controlados e aleatorizados com aplicabilidade, tendo sido incluído apenas um estudo em recém-nascidos nesta revisão.

Algumas limitações desta revisão poderão reduzir a sua fiabilidade, nomeadamente pela heterogeneidade das taxas de mortalidade reportadas entre estudos, com a inclusão tanto de estudos com doença menos grave, sugerido pelas baixas taxas de mortalidade (< 3%), como de cinco estudos com doença avançada grave, sugerido pelas taxas elevadas de mortalidade (> 25%), podendo afetar a estimativa do efeito da corticoterapia, quer globalmente, quer para subgrupos específicos (como em agentes específicos como *Neisseria meningitidis*). Por outro lado, a definição de qualidade metodológica dos estudos pelos autores não é padronizada nas recomendações habituais das revisões Cochrane, o que pode limitar a interpretação das análises de subgrupo.

Palavras-chave: Adulto; Criança; Doença Aguda; Glucocorticoides/uso terapêutico; Meningites Bacterianas/complicações; Meningites Bacterianas/mortalidade; Meningites Bacterianas/tratamento farmacológico; Países Desenvolvidos; Países em Desenvolvimento

Keywords: Acute Disease; Adult; Child; Developed Countries; Developing Countries; Glucocorticoids/therapeutic use; Meningitis, Bacterial/complications; Meningitis, Bacterial/drug therapy; Meningitis, Bacterial/mortality

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências

1. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD004405.
2. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467-92.
3. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10:32-42.
4. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.
5. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1693-702.
6. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
7. Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. *JAMA* 2008;299:2048-55.
8. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:S37-62.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. London: RCOG Press; 2010.
10. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2467-72.
11. NSW Ministry of Health. Infants and children: Acute management of bacterial meningitis. Clinical practice guideline [consultado em 31 de maio de 2018]. Disponível em: http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2014_013.pdf
12. Le Saux N. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age. *Paediatr Child Health* 2014;19:141-52.
13. Boyles T, Bamford C, Bateman K, Blumberg L, Dramowski A, Karstaedt A, et al. Guidelines for the management of acute meningitis in children and adults in South Africa. *South Afr J Epidemiol Infect* 2013;28:5-15.