



Meningites em idade pediátrica – realidade de um hospital português

Rita Santos Silva, Daniel Gonçalves, Fernanda Carvalho, Paula Fonseca, Sónia Carvalho, Paulo Teixeira

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Médio Ave, Unidade de Famalicão

Resumo

Objectivo: Descrever os doentes internados por meningite após o período neonatal.

Material e métodos: Estudo retrospectivo, através da consulta dos processos clínicos dos doentes internados por meningite num hospital nível II do Norte de Portugal entre Janeiro de 2002 e Julho 2010.

Resultados: A amostra incluiu 89 doentes, 75% do sexo masculino, com mediana de idades de 3 anos (1 mês-14 anos). Ocorreram onze casos (12%) de meningites bacterianas, 29 (33%) víricas, 11 (12%) parcialmente tratadas e 38 (43%) assépticas. Os agentes isolados nas meningites bacterianas foram: *S.pneumoniae* (5), *N.meningitidis* (4), *H.influenzae* (1) e *S.agalactiae* (1). Nas meningites víricas, 28 casos corresponderam a infecção por enterovírus e um por vírus *varicela-zoster*. Comparativamente com o grupo de doentes com meningite vírica, os doentes com meningite bacteriana apresentaram maior probabilidade de se encontrarem prostrados, hemodinamicamente instáveis e com fenómenos convulsivos. Também se observou diferença estatisticamente significativa no valor da proteína C reactiva e na contagem celular no líquido cefalo-raquidiano. Quatro (36%) doentes com meningite bacteriana apresentaram sequelas (três epilepsia e atraso do desenvolvimento psicomotor e um surdez), sendo que em todos estes casos a etiologia foi pneumocócica e nenhuma destas crianças estava vacinada. Não ocorreu nenhum óbito.

Comentários: Tendo esta revisão sido feita num período em que estavam disponíveis três vacinas conjugadas (anti-pneumococo 7V, anti-*hib* e anti-meningococo C), ainda se verificaram 12% de casos de meningites bacterianas, dos quais 36% (4/11) tiveram sequelas graves. Impõe-se, portanto, a inclusão no plano nacional da vacina conjugada anti-pneumocócica.

Palavras-chave: Meningite, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, Enterovírus

Acta Pediatr Port 2012;43(4):162-6

Meningitis in children - reality of a Portuguese hospital

Abstract

Aim: To describe the patients hospitalized for meningitis after the neonatal period.

Methods: Retrospective study of patients admitted for meningitis in a Portuguese hospital between January 2002 and July 2010.

Results: Eighty nine patients were included, 75% of which were males, with a median age of three years (1 month-14 years). Eleven cases (12%) were bacterial meningitis, 29 (33%) viral meningitis, 11 (12%) partially treated meningitis and 38 (43%) aseptic meningitis. In what concerns bacterial meningitis we identified *S.pneumoniae* (5), *N. meningitides* (4), *H. influenzae* (1) and *S.agalactiae* (1). Regarding viral meningitis, 28 cases corresponded to enterovirus infection and one to a varicella zoster. Compared to the group of patients with viral meningitis, patients with bacterial meningitis had a higher chance of being overthrown, hemodynamically unstable and with seizures. A statistically significant difference was also observed in the value of C-reactive protein and in the cerebrospinal fluid cell count. Four (36%) patients with bacterial meningitis had sequelae (three with epilepsy and psychomotor retardation and one with hearing loss), and in all these cases the aetiology was pneumococcal. No deaths occurred.

Comments: This case series concerns a period when three conjugate vaccines were available (7V anti-pneumococcal, anti-*hib* and anti-meningococcal C) and there were still 12% of cases of bacterial meningitis, 36% of which (4/11) had severe sequelae. We must, therefore, include the anti-pneumococcal vaccine in the national immunization program.

Key words: Meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, Enteroviruses

Acta Pediatr Port 2012;43(4):162-6

Recebido: 27.12.2011

Aceite: 27.09.2012

Correspondência:

Rita Santos Silva
ritasantosilva@gmail.com

Introdução

A meningite em idade pediátrica é um importante problema de saúde pública. Apesar dos avanços feitos nas últimas décadas, a morbilidade e a mortalidade associadas a esta doença mantiveram-se praticamente inalteradas.¹

Nos países desenvolvidos, a *Neisseria meningitidis* e o *Streptococcus pneumoniae* são responsáveis por cerca de 95% dos casos de meningite bacteriana.¹ Relativamente à *Neisseria meningitidis*, em Portugal, o principal serogrupo responsável pela doença invasiva é o serogrupo C.^{2,3} A introdução da vacina conjugada contra o meningococo C no plano nacional de vacinação, em 2006, veio a alterar o perfil epidemiológico da doença meningocócica.^{2,4}

A meningite pneumocócica encontra-se associada a uma elevada taxa de mortalidade e a sequelas graves. A vacina conjugada anti-pneumocócica está disponível desde 2001 e representa um importante passo no combate a esta doença. Em Portugal, verificou-se uma diminuição franca do número de casos de doença pneumocócica causada pelos serótipos incluídos na vacina 7-valente (fundamentalmente 4, 6B, 14 e 23F), com aumento relativo do número de casos provocados por serótipos como o 19A e o 7F, agora incluídos na vacina 13-valente.⁴

A doença invasiva por *Haemophilus influenzae* é causada por estirpes capsuladas, pertencentes, na maioria dos casos, ao tipo b (Hib). Após o início da vacinação universal anti-hib, a incidência da doença invasiva por este agente sofreu um decréscimo franco; no entanto, tem-se vindo a assistir a um aumento relativo da doença por *H.influenzae* não-b.⁵

Relativamente às meningites víricas, o principal agente é o *enterovírus*. Apesar de o *enterovírus* poder ser isolado no líquido por cultura (sensibilidade 65-75%), a introdução da técnica da reacção em cadeia da polimerase (sensibilidade 100%) rapidamente se tornou o teste padrão no seu diagnóstico. O isolamento deste vírus no líquido cefalo-raquidiano (LCR) permite diminuir o tempo de internamento e racionalizar o uso de antibióticos.

A introdução de novas vacinas, a consequente mudança nos patogéneos e o aparecimento de novas armas diagnósticas e terapêuticas fazem com que o panorama desta doença esteja em constante mudança.

Objectivos

Os objectivos foram avaliar a frequência de internamentos por meningite após o período neonatal numa população do Norte de Portugal, caracterizá-los quanto à sua epidemiologia, apresentação, terapêutica efectuada, morbilidade e mortalidade associadas e comparar meningites víricas e bacterianas quanto à sua apresentação clínica e laboratorial.

Material e métodos

Procedeu-se a um estudo retrospectivo descritivo, através da

consulta dos processos clínico dos doentes internados num hospital nível II do Norte de Portugal durante um período de oito anos e meio (de 1 de Janeiro de 2002 a 31 de Julho de 2010). Foram incluídas no estudo crianças previamente saudáveis com idade compreendida entre 1 mês e 17 anos.

Os casos foram organizados em quatro categorias: meningite bacteriana (isolamento de bactéria no LCR ou pleocitose associada a hemocultura positiva), meningite vírica (identificação de vírus no LCR), meningite parcialmente tratada ou *decapitada* (pleocitose no LCR sem agente isolado e com antibioterapia nas 72 horas prévias à realização da punção lombar) e meningite sem isolamento de agente ou *asséptica* (pleocitose no LCR sem agente isolado). Definiu-se pleocitose como ≥ 5 células/mm³. Foram excluídas as punções lombares traumáticas (≥ 1000 eritrócitos/mm³).

A análise estatística foi efectuada através do programa SPSS® versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), com os testes qui-quadrado de Pearson e Mann-Whitney, sendo considerado o nível de significância de 5%.

Resultados

Durante este período, 89 doentes foram internados com o diagnóstico de meningite, sendo que a mediana de idades foi de três anos (1 mês-14 anos) e 75% (67) eram do sexo masculino. O estado vacinal era conhecido em 58% (52) dos doentes. Destes, 33% (17/52) tinham recebido vacina anti-pneumocócica e 50% (26/52) vacina anti-meningocócica.

Estes 89 doentes foram incluídos nas diferentes categorias da seguinte forma: 29 (33%) meningites víricas, 11 (12%) bacterianas, 11 (12%) parcialmente tratadas e 38 (43%) meningites assépticas.

Em relação à distribuição anual (Figura), o maior número de casos verificou-se em 2006 (23%; n=20). Houve um domínio no mês de Julho (33%; n=29), fundamentalmente à custa das meningites víricas. Sete casos (8%) necessitaram de internamento em cuidados intensivos, sendo 5 meningites bacterianas (4 pneumocócicas 1 por estreptococo do grupo B) e 1 meningite decapitada.

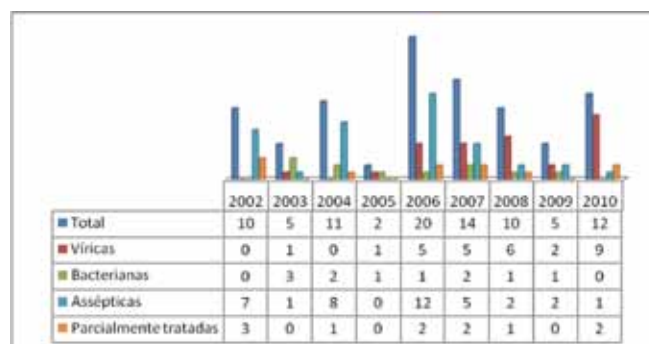


Figura. Distribuição anual dos casos de meningite

Meningites bacterianas

Foram incluídos neste estudo onze casos de meningite bacteriana, todos em crianças sem factores de risco conhecidos.

A mediana de idades foi de um ano, com um predomínio no sexo masculino (73%; n=8). Destes, três (27%) tinham sido vacinados com vacina anti-pneumocócica e anti-meningocócica, dois (18%) apenas com vacina anti-meningocócica e seis (55%) com nenhuma das duas. Os patogéneos isolados encontram-se listados no Quadro I.

Quadro I. Patogéneos responsáveis pelos casos de meningite bacteriana e líquidos biológicos em que foram isolados.

Agente isolado	Total	LCR	Hemocultura
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4	4
<i>Neisseria meningitidis</i>	4	4	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	1

LCR – Líquido cefalo-raquidiano

Dos cinco *S.pneumoniae* isolados, foram identificados os serótipos 19F, 7F e 23F; em dois casos não foi feita a serotipagem; dois tinham uma sensibilidade intermédia à penicilina e um era resistente tanto à penicilina como às cefalosporinas de terceira geração. Em quatro casos foram isoladas *N.meningitidis*, das quais foi possível apurar o grupo de dois (grupo B e grupo C). O caso de meningite por *H.influenzae* foi provocado por um patogéneo do grupo I (não tipável) e ocorreu no ano de 2009. Quanto à meningite por *S.agalactiae*, ocorreu em 2004 num lactente com 35 dias de vida.

Todos os doentes foram submetidos a tratamento antibiótico, sendo que em nove casos foi utilizada uma cefalosporina de terceira geração em monoterapia, num doente foi efectuada associação com uma penicilina (<3 meses) e outro doente fez tratamento deferido com vancomicina (*S.pneumoniae* multirresistente referido anteriormente).

A complicação mais frequente foi o choque séptico, em seis casos (55%). Não se verificou nenhum óbito. Ficaram com sequelas quatro doentes com meningite bacteriana (36%): três apresentam epilepsia e atraso do desenvolvimento psico-motor e um apresenta surdez. Todos os casos com sequelas dizem respeito a meningites pneumocócicas.

Meningites víricas

Relativamente às meningites víricas, foram incluídos neste estudo 29 casos. A mediana de idades dos doentes foi de cinco anos, com um predomínio do sexo masculino (83%; n=24). No que diz respeito à distribuição sazonal, 21 (72%) dos casos ocorreram na Primavera e no Verão.

O agente mais vezes isolado foi o *enterovírus*, em 28 doentes. Houve um caso de varicela com meningite a vírus *varicella-Zoster* (VZV) em Junho de 2010.

Em 22 doentes (76%), não foi efectuado qualquer tratamento específico; nos restantes, foi utilizada uma cefalosporina de terceira geração até conhecimento do resultado do exame virológico de LCR. No caso da meningite por vírus *varicella-zoster*, foi utilizado aciclovir endovenoso durante dez dias.

O tempo mediano de internamento das meningites víricas

foi de 3 dias. Todos os casos tiveram uma boa evolução e nenhuma das crianças apresenta qualquer sequela.

Comparação entre as meningites bacterianas e víricas

Quando comparados estes dois grupos (Quadro II), verifica-se que a mediana de idade dos doentes com meningite bacteriana era de 1 ano e a dos doentes com meningite vírica era de 5 anos. A mediana de duração do internamento nas meningites bacterianas foi de 10 dias e nas meningites víricas foi de 3 dias.

Relativamente aos sinais/sintomas à apresentação, a meningite bacteriana relacionou-se de forma estatisticamente significativa com instabilidade hemodinâmica (p=0,005), prostração (p=0,017), convulsões (p=0,025), gemido e irritabilidade, enquanto a meningite vírica se relacionou com vômitos, cefaleias e meningismo. A presença de febre e de petéquias/sufusões não evidenciaram diferenças com significado estatístico entre grupos.

Quanto à apresentação laboratorial, os casos de meningite bacteriana apresentaram um valor significativamente mais elevado de pleocitose (p=0,003) e de proteína C reactiva sérica (p=0,007). Não houve diferenças com significado estatístico na contagem sérica de leucócitos e neutrófilos, na contagem celular diferencial no LCR, no valor da glicorráquia e da proteinorráquia.

Meningites parcialmente tratadas

As meningites parcialmente tratadas estiveram presentes em 12% (11) da amostra. Os doentes incluídos neste grupo tinham uma idade mediana de três anos e eram maioritariamente do sexo masculino (82%; n=9). Relativamente à antibioterapia utilizada nas 72 horas prévias à punção lombar, 55% (6) dos doentes estavam medicados com uma penicilina, 18% (2) com uma cefalosporina de primeira geração, 18% (2) com uma sulfonamida e 9% (1) com um macrólido.

Meningites sem isolamento de agente

As meningites sem isolamento de agente correspondem à maioria dos casos na nossa amostra (43%; n=38). Todos os doentes incluídos nesta categoria apresentavam hemocultura estéril, exame bacteriológico de LCR negativo e pesquisa de antígenos capsulares no LCR negativa. Dezoito doentes (47%) apresentavam pesquisa de *enterovírus* e *herpes simplex* no liquor negativas; nos restantes 21 doentes (53%), não tinha sido efectuada essa pesquisa.

A mediana de idades dos doentes incluídos neste grupo foi de dois anos, sendo que 70% (12/17) dos lactentes com menos de três meses foram incluídos neste grupo.

Discussão

O número de casos neste hospital foi semelhante ao encontrado noutros hospitais da região Norte⁶, embora ligeiramente

Quadro II. Comparação entre apresentação clínico-laboratorial das meningites víricas e bacterianas à admissão no serviço de urgência.

	Meningite bacteriana (n=11)	Meningite vírica (n=29)	p
Febre	11	23	0,102*
Cefaleias	3	25	<0,001*
Vómitos	6	25	0,032*
Instabilidade hemodinâmica	4	1	0,005*
Prostração	8	9	0,017*
Convulsões	3	1	0,025*
Gemido	3	0	0,003*
Irritabilidade	4	0	0,001*
Meningismo	2	24	<0,001*
Petéquias/Sufusões	4	6	0,307*
Idade (anos)	1 (1 mês-14 anos)	5 (3-12)	0,009†
Internamento (dias)	10 (4-90)	3 (1-10)	<0,001†
GB séricos (/mm ³)	1776 (2,67 - 34,52)	1090 (5,13 - 18,04)	0,139†
Neutrófilos séricos (%)	80 (40,6 - 91,5)	80 (50,7 - 99,5)	0,72†
Linfócitos séricos (%)	13,2 (2,0 - 49,7)	12,7 (3,1 - 34,6)	0,811†
Proteína C reactiva (mg/dL)	2,95 (0,44 - 29,3)	0,90 (0,17 - 5,29)	0,007†
Pleocitose (/mm ³)	2083 (3 - 11 577)	68 (12 - 616)	0,003†
PMN LCR (%)	78 (12,2 - 96)	53 (2 - 91)	0,188†
Proteinorráquia (g/dL)	2,08 (0,21 - 5,45)	0,56 (0,1 - 21)	0,090†
Glicorráquia (g/dL)	58 (0 - 89)	64 (0,72 - 82)	0,166†

* Teste de Qui-quadrado de Pearson, nível de significância <0,05; † Teste não paramétrico (teste Mann-Whitney), nível de significância <0,05.; GB – glóbulos brancos; PMN – polimorfonucleares; LCR - liquor

inferior ao descrito em hospitais das regiões Centro⁸ e Sul⁷. Dados nacionais não estão disponíveis. Houve um predomínio franco do sexo masculino, o que não foi observado nas outras séries publicadas.^{6,9}

Constatou-se uma baixa taxa de vacinação extra-calendário nacional, o que, nas crianças mais velhas, implicava, à data, ausência de vacinação contra o meningococo C. O reduzido número de casos causados pelo meningococo C e pelo Hib, sugerem o efeito de imunidade de grupo conferido por estas vacinas.

O maior número de casos de meningite em 2006 poderá ter correspondido a um surto epidémico nesta região. A incidência dos casos de meningite bacteriana manteve-se relativamente estável durante o período estudado, com cerca de 1-3 casos/ano. Pelo contrário, o número de meningites víricas foi significativamente maior nos últimos anos, uma vez que após 2005 começou a ser habitual neste hospital a pesquisa de *enterovírus* no LCR pela técnica de reacção em cadeia da polimerase. O predomínio franco dos casos de meningite nos meses de Verão, fundamentalmente à custa das meningites víricas está de acordo com o descrito na literatura.¹

Relativamente às meningites bacterianas, os resultados encontrados estão de acordo com o que é conhecido a nível nacional.^{2,6,8,9} Nesta população, o *Streptococcus pneumoniae*

foi o principal causador de meningite bacteriana e também o principal responsável pelos casos com sequelas. Todos os casos de meningite pneumocócica ocorreram em doentes sem vacina anti-pneumocócica conjugada. Parece haver um aumento dos casos de pneumococo resistente às cefalosporinas de terceira geração de resistências em Portugal^{5,10,11} e neste estudo verificou-se um caso.

Nesta casuística comprovou-se, tal como está descrito na maioria das séries nacionais, o quase desaparecimento do Hib.^{3,5,6,7} O único caso de meningite a *Haemophilus* foi causado por um *Haemophilus* não-Hib (tipo I).

A taxa de mortalidade das meningites bacterianas está estimada em 5 a 10%.¹ Na nossa amostra não se verificou nenhum óbito. Constatou-se, porém, uma elevada taxa de sequelas (36%), o que é concordante com o observado noutros estudos publicados.⁷

Relativamente às meningites víricas, pouco se conhece acerca da realidade epidemiológica portuguesa. No entanto, os dados encontrados parecem estar de acordo com o que se passa a nível nacional.¹² Em Portugal, a percentagem de meningite a *enterovírus* está certamente subestimada, julgando-se que corresponda a cerca de 90% do total de meningites nos países desenvolvidos.

A distinção entre a apresentação clínico-laboratorial das meningites víricas e bacterianas é um objectivo há muito procurado. Vários modelos preditivos de meningites bacterianas têm sido sugeridos, incluindo contagem de leucócitos no LCR > 1000 células/mm³, proteinorraquia > 0,8 g/dL, neutrofilia sérica > 10 000/mm³ e convulsões à apresentação.¹³ Nesta amostra, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a presença de convulsões, a contagem de células no LCR e o valor da proteína C reactiva nas meningites bacterianas em comparação com víricas, mas não foi observada nenhuma diferença com significado estatístico no valor da neutrofilia e na proteinorraquia.

O elevado número de meningites parcialmente tratadas alerta para o uso indiscriminado de antibióticos nesta população. A antibioterapia nas 72h prévias não afecta a contagem de leucócitos no líquido cefalo-raquidiano, mas origina falsos negativos na cultura de LCR¹⁴

Relativamente às meningites assépticas, em metade destes doentes a pesquisa do enterovírus não foi efectuada (casos referentes ao período de 2002-2004). Apesar de clinicamente muitas delas se comportarem, e terem sido encaradas como meningites víricas, nesta revisão foram integradas num grupo independente, de forma a não influenciar a análise dos dados. O elevado número de casos em que o agente não foi identificado reforça a necessidade de implementação de novos métodos de diagnóstico (como seja a técnica da reacção em cadeia da polimerase para detecção de pneumococos e meningococos), com vista a uma melhor acuidade diagnóstica, uso mais eficaz de antibióticos, conhecimento da população microbiana que nos rodeia e redução dos custos ligados à saúde.

Conclusão

Dez anos após a introdução da vacina anti-Hib no calendário nacional e quatro anos após a introdução da vacina anti-meningococo C, a meningite continua a ser uma das doenças infecciosas que maior impacto tem a nível de saúde pública, fundamentalmente no que toca à sua morbilidade, a qual, apesar de todos os avanços, permanece inalterada.

Nesta amostra, o pneumococo foi a bactéria mais vezes isolada e o principal responsável pelas meningites complicadas e com sequelas. A vacina anti-pneumocócica conjugada, imunogénica em crianças com menos de 24 meses, com eficácia e segurança comprovada, e já incluída no calendário vacinal da maioria dos países da União Europeia, é certamente uma peça fundamental no combate à meningite em Portugal.

A vigilância epidemiológica dos casos de meningite assume uma importância primordial. O uso criterioso de antibióticos, uma ampla cobertura vacinal e a utilização de novas técnicas diagnósticas são algumas das metas a atingir.

Referências

1. Mann K, Jackson MA. Meningitis. *Pediatr Rev* 2008;29:417-30.
2. Gomes MC, Ferreira MM, Gonçalves AG, Valente PM, Freitas MG. Doença meningocócica em Portugal: epidemiologia e vacinação. *Saúde em números* 2003;16:1-11.
3. Dias E, Caniça M. Antimicrobial susceptibility, serotype and genotype distribution of meningococci in Portugal, 2001-2002. *Epidemiol Infect* 2006;134:1203-7.
4. Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M, Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:835-43.
5. Sarmento A, Guardiano M, Santos Silva C, Teixeira ME, Pratas Valente C. Meningite bacteriana – revisão de dois anos. *Nascer e Crescer* 2004;13:9-15.
6. Almeida R, Oliveira A, Cleto E, Cardoso L, Vieira L, Morais L, et al. Meningites - estudo descritivo de uma população pediátrica do norte e centro de Portugal. *Nascer e Crescer* 2003;12:S299-S308.
7. Ferreira M, Mendes C, Janeiro P, Conde M, Aguiar T, Brito MJ. Factores de risco para complicações e sequelas de meningite bacterianas. *Acta Pediatr Port* 2009;40:257-61.
8. Vasconcelos M, Lemos S, Gonçalves P, Rocha G. Meningite bacteriana na região Centro: casuística de 1994-2002. *Saúde Infantil* 2004;26:13-9.
9. Bajanca P, Caniça M. Emergence of nonencapsulated and encapsulated non-b-type invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Portugal (1998-2001). *J Clin Microbiol* 2004;42:807-10.
10. Caniça M, Dias R, Louro D, Carvalho C. In vitro activity of extended-spectrum cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* strains with reduced susceptibility to penicillin isolated from patients in Portugal between 1995 and 2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:611-2.
11. Dias R, Louro D. Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Portugal over an 11-year period. *Antimicrobi Agents Chemother* 2006;50:2098-105.
12. Correia P, Brito MJ, Andrade H, Neves C, Cordeiro Ferreira G, Vasco E, et al. Meningite por Echovirus tipo 13. *Acta Med Port* 2004;17:299-302.
13. Nigrovic L, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-haemophilus influenza era. *Pediatrics* 2002;110:712-9.
14. Nigrovic L, Malley R, Macias C, Kanegaye J, Moro-Sutherland D, Schremmer R, et al. Effects of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 2008;122:726-30.