



ARTIGO DE REVISÃO

Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review[☆]



Daniela Caldas Teixeira ^{a,b,*}, Lilian Martins Oliveira Diniz ^{b,c},
Nathalia Sernizon Guimarães ^a, Henrique Morávia de Andrade Santos Moreira ^a,
César Caldas Teixeira ^c e Roberta Maia de Castro Romanelli ^d

^a Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Infantil João Paulo II, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena, MG, Brasil

^d Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 17 de julho de 2019; aceito em 19 de julho de 2019

KEYWORDS

Mortality;
Complications;
Child;
Pediatrics;
Hospitalized child;
Bacterial infection

Abstract

Objective: The aim of this study was to systematically review the literature and answer the following central question: “What are the risk factors associated with worse clinical outcomes of pediatric bacterial meningitis patients?”

Methods: The articles were obtained through literary search using electronic bibliographic databases: Web of Science, Scopus, MEDLINE, and LILACS; they were selected using the international guideline outlined by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocols.

Results: The literature search identified 1,244 articles. After methodological screening, 17 studies were eligible for this systematic review. A total of 9,581 patients aged between 0 days and 18 years were evaluated in the included studies, and several plausible and important prognostic factors are proposed for prediction of poor outcomes after bacterial meningitis in childhood. Late diagnosis reduces the chances for a better evolution and reinforces the importance of a high diagnostic suspicion of meningitis, especially in febrile pictures with nonspecific symptomatology. *S. pneumoniae* as a causative pathogen was demonstrated to be related to clinical severity.

Conclusions: Early prediction of an adverse outcome may help determine which children require more intensive or longer follow-up and may provide the physician with rationale for parental counseling about their child’s prognosis in an early phase of the disease.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.07.003>

[☆] Como citar este artigo: Teixeira DC, Diniz LM, Guimarães NS, Moreira HM, Teixeira CC, Romanelli RM. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review. J Pediatr (Rio J). 2020;96:159–67.

* Autor para correspondência.

E-mail: caldas.dani@gmail.com (D.C. Teixeira).

PALAVRAS-CHAVE

Mortalidade;
Complicações;
Criança;
Pediatria;
Criança
hospitalizada;
Infecção bacteriana

Fatores de risco associados aos desfechos da meningite bacteriana pediátrica: uma revisão sistemática

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo é revisar sistematicamente a literatura e responder à seguinte questão central: “Quais são os fatores de risco associados a piores desfechos clínicos de pacientes pediátricos com meningite bacteriana?”.

Métodos: Os artigos foram obtidos através de pesquisa bibliográfica, nas bases de dados eletrônicas Web of Science, Scopus, Medline e Lilacs, e selecionados com diretriz internacional delineada pela abordagem Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

Resultados: A pesquisa bibliográfica identificou 1.244 artigos. Após a triagem metodológica, 17 estudos foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática. Foram avaliados 9.581 pacientes até 18 anos nos estudos incluídos e vários fatores prognósticos plausíveis e importantes são propostos para a previsão de desfechos piores após meningite bacteriana na infância. O diagnóstico tardio reduz as chances de uma melhor evolução e reforça a importância de uma alta suspeita diagnóstica de meningite, especialmente em quadros febris com sintomatologia inespecífica. *S. pneumoniae* como patógeno causador demonstrou estar relacionado à gravidade clínica.

Conclusões: A previsão precoce de um desfecho clínico desfavorável pode ajudar a determinar quais crianças necessitam de uma abordagem mais invasiva ou seguimento mais prolongado e pode fornecer ao médico a justificativa para o aconselhamento dos pais sobre o prognóstico de seu filho em uma fase inicial da doença.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A meningite bacteriana aguda é considerada uma emergência médica, pois é uma infecção potencialmente fatal que requer tratamento imediato. O diagnóstico dessa doença nem sempre é fácil, uma vez que os sintomas podem ser inespecíficos, especialmente em lactentes, e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) nem sempre está disponível devido às condições clínicas e à ausência de tempo para análise de desfechos específicos.^{1,2} Além disso, embora sinais e sintomas de febre, irritabilidade, letargia, dor de cabeça, vômitos e rigidez da nuca estejam fortemente associados à meningite bacteriana, outras comorbidades ou condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, como infecções virais, fúngicas e micobacterianas do sistema nervoso central, doenças por rickettsias, arboviroses, leptospirose e abscessos cervicais ou retrofaríngeos. Condições não infecciosas, como vasculite autoinflamatória, doença de Kawasaki, tumores cerebrais e reações a medicamentos, também devem ser consideradas.

O diagnóstico precoce, a identificação do patógeno e o tempo até o início da antibioticoterapia adequada são variáveis importantes que podem melhorar os desfechos clínicos da meningite bacteriana em crianças. No entanto, mesmo com uma abordagem precoce e tratamento adequado com antibióticos eficazes, morte e sequelas neurológicas podem ocorrer como resultado dessa infecção, especialmente em pacientes mais jovens.¹⁻⁶

As taxas de mortalidade permanecem extremamente altas, variam de 5 a 30% dos casos, e aproximadamente 50% dos sobreviventes evoluem com sequelas neurológicas.⁵ Em crianças que sobrevivem a um episódio de meningite bacteriana, as sequelas mais frequentes incluem perda

auditiva, atraso no desenvolvimento e mau desempenho acadêmico.^{2,6} O tempo de diagnóstico dessas sequelas pode variar de acordo com o tipo ou a intensidade da lesão neurológica.

O principal objetivo deste artigo é revisar sistematicamente a literatura e responder à questão principal: “Quais são os fatores de risco associados a piores desfechos clínicos de pacientes pediátricos com meningite bacteriana?” Para isso, a pesquisa foi conduzida pela sigla Pecos: população, exposição, comparação, desfecho (*outcome*) e tipo de estudo. Pecos foi definido da seguinte forma: P, lactentes com meningite bacteriana; E: fatores de risco; C, sem fatores de risco; O, morte ou seqüela; e S, estudos originais.

Métodos

Os artigos foram selecionados de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocol* (Prisma-P),^{7,8} responsável pela coordenação do processo de feitura de metanálises e revisões sistemáticas. O protocolo de revisão (Prospero) foi registrado na York University sob o seguinte número de identificação: CRD CRD42018089133.

População, exposição e desfechos

Esta revisão sistemática incluiu estudos com pacientes pediátricos, que foram definidos como crianças com idade < 18 anos, com diagnóstico de meningite bacteriana, que avaliaram a presença de fatores de risco que podem influenciar os desfechos clínicos, desde a morte até diferentes níveis de sequelas.

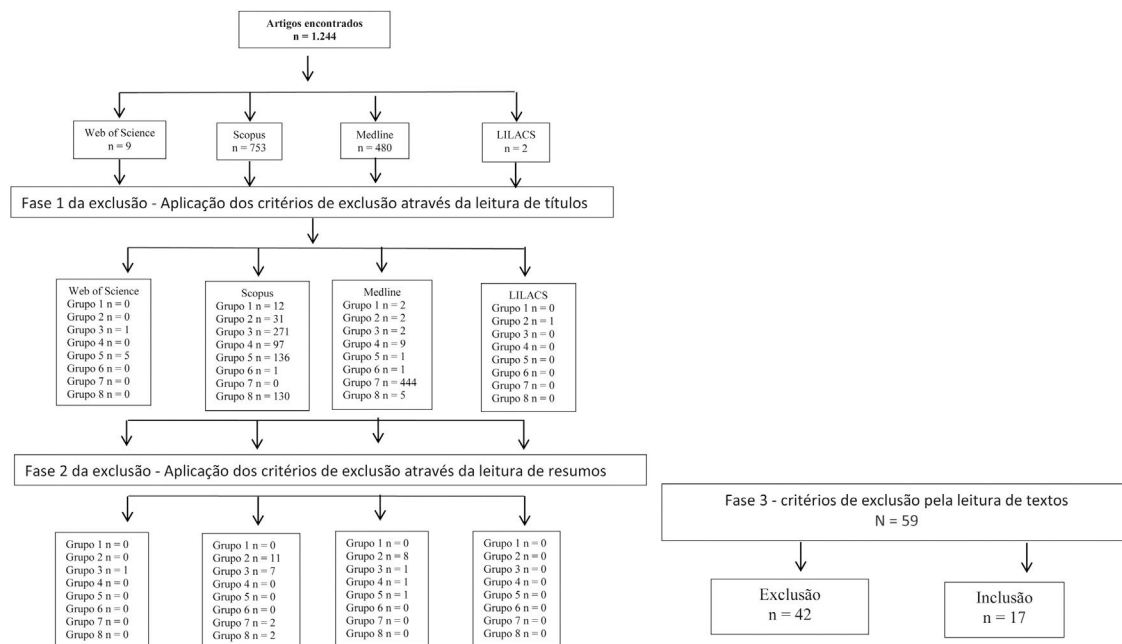


Figura 1 Etapas do processo de seleção para inclusão de artigos na revisão sistemática.

Os artigos foram selecionados através de uma estratégia de busca estruturada nos bancos de dados Web of Science, Scopus, Medline e Lilacs. Foram usados os seguintes termos do *Medical Subjects Heading (MeSH)*: *risk factors, mortality, complications, child, pediatrics, hospitalized child, e bacterial meningitis*. Esses termos foram adaptados para uso em outros bancos de dados bibliográficos em combinação com filtros de banco de dados específicos para ensaios controlados. As pesquisas foram feitas em fevereiro de 2019, sem restrições de idioma.

Crítérios de seleção

Os critérios de inclusão refletem aqueles observados acima para os participantes/populações, bem como os seguintes: estudos transversais, caso-controle, de coorte e diagnósticos feitos tanto com indivíduos do sexo feminino quanto do masculino, com menos de 18 anos, e estudos que avaliaram o agravamento da evolução clínica.

Os critérios de exclusão foram: publicações duplicadas, estudos feitos com adultos e idosos, estudos que avaliaram fatores de risco para meningite bacteriana, mas não associaram esses fatores à pioria do quadro clínico, estudos que avaliaram meningite causada por agentes não bacterianos, estudos de revisão, estudos experimentais com animais e pesquisa cujo tema não estava de acordo com o objetivo desta revisão. Os tipos de estudos mais adequados para esta revisão etiológica foram principalmente estudos observacionais (analíticos) que compararam grupos e produziram *odds ratios*, valores preditivos ou razões de verossimilhança (estudos de caso-controle e de coorte, inclusive estudos retrospectivos e prospectivos).

Análise e síntese dos dados

Os resumos de todos os artigos encontrados foram avaliados por dois revisores de forma independente, a fim de

identificar e remover possíveis artigos duplicados ou estudos que não respondiam à questão central desta revisão. Aqueles potencialmente elegíveis para inclusão foram submetidos à leitura abrangente do texto completo e, posteriormente, uma decisão sobre a seleção final foi feita durante uma reunião de consenso. Os dados foram extraídos quanto ao ano de publicação, país e desenho dos estudos, características da população, idade da infecção, patógeno causador, duração do seguimento, desfechos e fatores prognósticos estatisticamente significantes.

A análise foi feita de acordo com a abordagem *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma)*. O número de estudos analisados em cada nível de avaliação foi demonstrado no diagrama Prisma incluído (fig. 1). Os artigos excluídos foram classificados da seguinte forma: grupo 1, duplicados; grupo 2, faixa etária não condizente com a proposta da revisão (adultos ou idosos); grupo 3, artigos que não informaram a associação do evento com o desfecho ou apenas mencionaram uma dessas duas observações; grupo 4, meningite não bacteriana; grupo 5, narrativa, revisão sistemática ou artigos de metanálise; grupo 6, estudos experimentais; grupo 7, tema não adequado para o propósito desta revisão; e finalmente o grupo 8, estudos feitos com outras infecções bacterianas.

Os estudos foram avaliados quanto à avaliação da qualidade das evidências e para fornecer um resumo dos achados dos estudos incluídos com a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (Grade)*,^{9,10} conforme recomendado pela *Cochrane Collaboration*. Nessa abordagem, os estudos observacionais são considerados como evidências de baixa qualidade e os ensaios randomizados são considerados evidências de alta qualidade. Limitações metodológicas, inconsistências, imprecisões, evidências indiretas e viés de publicação podem reduzir o escore Grade, enquanto a magnitude do efeito, a resposta à dose e o controle de todos os fatores de confusão plausíveis podem aumentar a qualidade das evidências.^{9,10}

Resultados

A pesquisa bibliográfica identificou 1.244 artigos. Após a triagem metodológica, 17 estudos foram elegíveis para esta revisão sistemática. A [figura 1](#) descreve as etapas de inclusão e exclusão do estudo.

Entre os 17 estudos avaliados, 14 eram coortes retrospectivas ou prospectivas, dois eram estudos de caso-controle e um era estudo transversal. Nenhuma informação de cálculo da amostra estava disponível em qualquer dos artigos e apenas um estudo foi feito no Brasil (Pernambuco). A [tabela 1](#) resume as características do estudo de todas as publicações incluídas.

Foram avaliados 9.581 pacientes até 18 anos nos estudos incluídos e um grande número de fatores prognósticos potencialmente importantes foi apresentado. A prevalência de desfechos clínicos desfavoráveis, como sequelas ou óbito, variou entre 3 e 44%, com média aritmética calculada de 17,6%. As estimativas de prevalência de desfechos desfavoráveis incluíram dados de todos os estudos; no entanto, Chang et al.¹¹ e Roine et al.¹² não mencionaram as idades das crianças em suas coortes e Bargui et al.¹³ não mencionaram o tamanho da amostra e, portanto, foram excluídos desta análise. Os resultados da avaliação da qualidade são apresentados na [tabela 2](#).

Discussão

A previsão precoce de um desfecho adverso pode ajudar a determinar quais crianças necessitam de um seguimento mais intensivo ou mais longo e pode fornecer ao médico a justificativa para o aconselhamento dos pais sobre o prognóstico de seu filho na fase inicial da doença. A idade, duração dos sintomas no momento do diagnóstico e sintomas/sinais sugestivos de gravidade clínica na hospitalização, como taquipneia, instabilidade hemodinâmica e acidose metabólica, mostraram-se fatores prognósticos independentes na grande maioria dos estudos. Idade inferior a 12 meses no momento do diagnóstico foi considerada um fator de risco para complicações neurológicas precoces, como hidrocefalia, ventriculite, derrame subdural e artrite, e para sequelas em longo prazo, como distúrbio convulsivo e perda auditiva, por Vasilopoulou et al.² e Namani et al.,⁵ que fizeram estudos de coorte com uma amostra muito significativa. A idade do paciente no momento do diagnóstico não foi associada à maior mortalidade, como seria esperado se o estado imunológico imaturo resultasse em infecções mais graves.^{5,8}

Verificou-se que a vasoconstrição periférica é um preditor independente de pior desfecho nos estudos de Chang e Kaanesen.^{11,14} Como essa condição é considerada um sinal mais precoce de comprometimento cardiovascular do que a pressão arterial em crianças, ela deve ser considerada um preditor valioso de desfechos piores. Aproximadamente dois terços das mortes prematuras em casos de meningite bacteriana pediátrica são resultado de choque séptico.¹¹ Esse achado reforça a ideia de que a presença de sinais ou sintomas sugestivos de gravidade clínica no momento da internação hospitalar pode definir um desfecho pior, independentemente do tratamento instituído. Os principais sinais de gravidade avaliados no momento do atendimento inicial que posteriormente foram associados a sequelas ou óbito nos estudos analisados foram acidose metabólica [*odds*

ratio (OR) 8,31 (intervalo de confiança de 95% (IC95%) 2,48-27,92)] e má perfusão cutânea [OR 28,72 (IC95% 3,06-268,88)] em um estudo de coorte retrospectivo com 101 pacientes feito por Chang et al.,¹¹ alterações da consciência em quatro outros estudos [OR 3,67 (IC95% 1,79-7,53),¹² OR 2,61 (IC95% 1,44-4,72),¹⁵ OR 14,4 (IC95% 9,42-22,1)¹⁶ e OR 3,47 (IC95% 1,66-7,26)¹⁷], e dispneia grave [OR 2,42 (IC95% 1,17-5,03)] em uma coorte retrospectiva com 403 pacientes estudada por Pelkonen et al.¹⁵

O atraso desde o início dos sintomas até o início da terapia, que variou de 24 a 72 horas, foi independentemente associado à morte, derrame subdural e sequelas, tais como hidrocefalia, paralisia cerebral, deficiência auditiva e transtorno convulsivo, em seis estudos.^{2,3,13-15,18} Esses foram estudos de coorte desenvolvidos por Kilpi et al.,¹⁸ Kaaresen et al.,¹⁴ Pelkonen et al.,¹⁵ Vasilopoulou et al.,² Bargui et al.¹³ e Olson et al.,³ com uma amostra de 3.641 pacientes. Em nossa opinião, esse achado pode estar diretamente associado à apresentação clínica e aos sinais e sintomas de gravidade, pois o atraso no tratamento permite o aumento da multiplicação bacteriana e maior fluxo de compostos bacterianos, leva a danos cerebrais ou choque séptico.

Pelkonen et al. fizeram um grande estudo de coorte em Angola com 403 pacientes e relataram que febres secundárias e prolongadas eram fatores de risco independentes para sequelas neurológicas graves na alta hospitalar, inclusive cegueira, tetraplegia ou paresia, hidrocefalia que necessitou de *shunt* e retardo psicomotor grave.¹⁵ Entretanto, febres secundárias e prolongadas não foram definidas e poderiam ser consideradas uma fonte de viés. Kaaresen et al. relataram em uma coorte retrospectiva menor, desenvolvida na Noruega durante 13 anos, que 42% de 92 pacientes desenvolveram febre secundária, definida como recorrência da febre após um período afebril de 24 horas ou mais durante a internação hospitalar; no entanto, nesse caso, a febre secundária não foi associada à morte ou a sequelas posteriores [OR 0,6 (IC95% 0,2-1,9)].¹⁴ Além disso, os autores não mencionaram se essa febre secundária ou prolongada determinou uma alteração no tratamento antibiótico (isto é, fármaco ou tempo) ou se estava associada a complicações supurativas, como derrame subdural, ventriculite purulenta, abscesso cerebral ou artrite, o que explicaria a diferença entre os resultados.

Foi observado que convulsões foram fatores independentes de risco para um desfecho pior, como morte, derrame subdural, hidrocefalia e transtorno convulsivo, em sete dos estudos. Entretanto, esse fator de risco potencial foi abordado de diferentes maneiras. Por exemplo, Kaaresen et al., Vasilopoulou et al., Namani et al. e Olson et al. especificaram que o risco de um desfecho pior estava associado à convulsão precoce que estava presente antes ou no momento da internação hospitalar.^{2,3,14,19} Para Wee et al., a internação na UTI ou sequelas residuais após cinco anos do episódio de meningite foram associadas ao desenvolvimento de convulsões durante a internação e necessitaram de drogas antiepilépticas [OR 10,6 (IC95% 1,9-60,2)].²⁰ Pelkonen et al. associaram convulsões a qualquer tempo – antes, durante ou após a admissão hospitalar – como um preditor independente de sequelas neurológicas graves [OR 9,34 (IC95% 3,49-25,00)].¹⁵ Oostenbrik et al. encontraram uma associação entre morte, surdez e retardo mental com convulsões atípicas [OR 5,7 (IC95% 1,6-20,3)].²¹ É importante

Tabela 1 Características dos estudos incluídos sobre os fatores de risco associados aos desfechos da meningite bacteriana pediátrica

Fonte	Local	Estudo	Idade da coorte	n	Desfechos	Prevalência	Preditores independentes - OR (IC95%)	
1	1993, Kilpi	Finlândia	Coorte retrospectiva - 1984 a 1989	3 m a 15a	286	Morte, anormalidades neurológicas e derrame subdural.	3% / 15,7% / 8%	Longa duração da doença antes da hospitalização.
2	1995, Kaaresen	Noruega, Tromso	Coorte retrospectiva - 1980 a 1993	1 ma 15a	92	Morte, sequelas posteriores (persistência por mais de um ano) - hidrocefalia, retardo mental, paralisia cerebral, déficits motores, ataxia, deficiência auditiva, transtorno convulsivo ou achados neurológicos focais.	4,3% / 15,2%	Duração dos sintomas > 48h - OR 9,9(1,7-56,6), convulsão antes da hospitalização - OR 11,2 (1,5-84,7), temperatura na hospitalização > 38°C - OR 0,1 (0,02-0,9), vasoconstrição periférica - OR 9,4 (2,0-45,3), Leucócitos no LCR < 1000 x 10 ⁶ - OR 4,7 (1,1-21,0).
3	1998, Chang	Taiwan	Coorte retrospectiva - 1989 a 1995		101	Fatalidade precoce (primeiros 3 dias após a internação).	23%	Acidose metabólica - OR 8,31 (2,48-27,92), má perfusão cutânea - OR 28,72 (3,06-268,88), contagem extremamente baixa de leucócitos no LCR - OR 14,63 (1,44-187,14).
4	2002, Oostenbrink	Rotterdam, Países Baixos	Caso-controle - 1988 a 1998	1m a 15a	170	Morte e sequelas neurológicas - surdez, perda auditiva leve, retardo mental grave com déficits locomotores, epilepsia, déficits locomotores leves, retardo mental leve.	8,7% / 14%	Sexo masculino - OR 3,5 (1,2-1,01), presença de convulsões atípicas - OR 5,7 (1,6-20,3), temperatura corporal mais baixa - OR 0,5 (0,3-0,7), meningite pneumocócica - OR 9,1 (1,5-56,3).
5	2005, Farag	Alexandria, Egito	Estudo de coorte prospectiva - 2002 a 2003	3m a 15a	310	Morte e epilepsia.	13,9% / 7,1%	Escore de meningite da OMS 9 - OR 22,7 (18,3-69,2), níveis de glicose no LCR, patógenos: <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> e <i>N. meningitidis</i> .
6	2008, Roine	Multicêntrico	Estudo de coorte prospectiva		654	Morte, sequelas neurológicas graves, sequelas neurológicas mais leves.	13% / 8% / 18%	Glasgow Coma Score - OR 3,67 (1,79-7,53).
7	2009, Pelkonen	Luanda, Angola	Coorte retrospectiva - 2004	2m a 12a	403	Morte, sequelas neurológicas graves na alta hospitalar - cegueira, tetraplegia e/ou paresia, hidrocefalia necessitando de <i>shunt</i> , retardo psicomotor grave.	33% / 25%	Alterações da consciência - OR 2,61 (1,44-4,72), dispneia grave - OR 2,42 (1,17-5,03), convulsões - OR 2,49 (1,36-4,58), atraso do início dos sintomas - OR 3,73 (1,24-11,26), febre prolongada, febre secundária, alteração prolongada da consciência, sinais neurológicos focais, foco extrameningeo de infecção, desidratação.

Tabela 1 (Continuação)

Fonte	Local	Estudo	Idade da coorte	n	Desfechos	Prevalência	Preditores independentes – OR (IC95%)	
8	2011, Vasilopoulou	Atenas, Grécia	Coorte prospectiva	1m a 14a	2477	Complicações agudas – artrite ou derrame subdural; Sequelas – perda auditiva grave, ventriculite, hidrocefalia, transtorno convulsivo (durante 3 meses de seguimento).	6,8% / 3,3%	Idade < 1 ano no momento do diagnóstico – OR 18 (7,7-42,3), convulsões na hospitalização – OR 5,36 (2,63-10,90), duração dos sintomas > 24h – OR 2,1 (1,2-3,8), ausência de rash hemorrágico, baixo nível de glicose e aumento de proteína no LCR, hemocultura positiva, meningite pneumocócica – OR 4,7 (2,5-8,8).
9	2012, Bargui	Paris, França	Coorte retrospectiva – Jan. 1995 a dez. 2004	1m a 18a	-	Morte, déficit neurológico no momento da última visita de seguimento de 10 anos – perda auditiva, comprometimento motor, retardo de metal, epilepsia, distúrbios do sono, enxaqueca, distúrbios psiquiátricos.	21% / 40%	Ventilação mecânica – OR 11,54 (2,4-55,5), trombocitopenia – OR 2,06 (1,07-6,08), idade mais jovem ao diagnóstico – OR 1,01 (1,01-1,03), atraso do início dos sintomas até o início da terapia – OR 1,33 (1,05-1,70), hidrocefalia na TC inicial da cabeça – OR 2,60 (1,12-6,04).
10	2013, Namani	República de Kosovo	Coorte retrospectiva – jan. 1997 a dez. 2002, jan. 2009 a dez. 2010.	Up to 16y	354	Sequelas persistindo durante o período de seguimento de 2-3 anos – convulsões, surdez, comprometimento neuropsicológico, quadri/hemiparesia, amaurose.	10%	Idade ao diagnóstico (bebês) – OR 2,69 (1,62-4,59).
11	2013, Theodoridou	Athenas, Grécia	Coorte prospectiva – 1974 a 2005	1m a 14a	2477	Sequelas – transtorno convulsivo, perda auditiva grave, ventriculite e hidrocefalia.	3,3%	Tratamento com Gentamicina, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Cloranfenicol, meningite pneumocócica – OR 10,47 (3,24-33,82), idade < 6 meses ao diagnóstico – OR 20,20 (5,55-73,55).
12	2013, McCormick	Blantyre, Malawi	Coorte retrospectiva – 1997 a 2010	2m a 15a	784	Morte, sequelas graves.	28,7% / 26,2%	Diminuição da consciência – Morte OR 14,4 (9,42-22,1)/sequelas OR 3,27 (2,02-5,29), soropositividade para HIV – OR 1,65 (1,2-2,26), meningite por <i>Salmonella sp</i> – OR 2,11 (1,06-4,08), meningite pneumocócica – OR 1,84 (1,03-3,29).

Tabela 1 (Continuação)

	Fonte	Local	Estudo	Idade da coorte	n	Desfechos	Prevalência	Preditores independentes – OR (IC95%)
13	2013, Namani	República de Kosovo	Coorte prospectiva – jan. 2009 a dez. 2010.	1m a 16a	77	Complicações neurológicas – derrame subdural, convulsões recorrentes, hemiparesia, hemorragia intracerebral, cerebrites, paralisia do nervo facial, hidrocefalia, hematoma subdural, abscesso cerebral, empiema subdural e ventriculite purulenta.	43%	Convulsões antes da hospitalização, estado mental alterado ou déficits neurológicos focais no momento da internação, aumento dos níveis de proteína, idade < 12 meses – RR 2,69 (1,62-4,59).
14	2014, Roine	Luanda, Angola	Análise descritiva <i>post hoc</i> – jul. 2005 a jun. 2008	2m a 12a	553	Risco de morrer muito rapidamente (0-4 horas), rapidamente (4-8 horas) ou após longos períodos.	37%	Histórico de doença curta, choque, hipoglicemia – OR 4,47 (1,72-11,6), resposta ruim das células brancas do líquido cefalorraquidiano – OR 4,46 (1,72-11,5).
15	2015, Corrêa	Pernambuco Brasil	Estudo retrospectivo de caso-controle – jan. 2004 a dez. 2008.	1m a 14a	289	Convulsão sintomática aguda	23%	Estado mental prejudicado na hospitalização – OR 3,47 (1,66-7,26), meningite pneumocócica – OR 4,55 (1,88-11,0), baixa contagem de células no LCR (< 1000 células/mm ³) – OR 2,14 (0,99-4,60).
16	2015, Olson	Guatemala	Coorte prospectiva – 2000 a 2007	0 a 59m	383	Morte, sobrevivência com morbidade maior – hidrocefalia, convulsões, derrame cerebral, paralisia do nervo craniano.	23,7% / 27,3%	Convulsão – OR 101,5, glicose no LCR < 20 mg/dL – OR 5,3, duração dos sintomas > 3 dias – OR 3,7, coma – OR 6,3.
17	2016, Wee	Singapura	Coorte retrospectiva – 1998 a 2013	3 dias a 15a	121	Internação na UTI, sequelas residuais cinco anos após a meningite – perda auditiva neurosensorial, cegueira cortical, atraso no desenvolvimento ou dificuldades de aprendizagem, paralisia cerebral ou outros déficits neuromotores, hidrocefalia, epilepsia, dificuldade alimentar necessitando de alimentação assistida.	44%	Meningite pneumocócica – OR 5,2 (1,5-18,2), leucopenia no hemograma inicial – OR 5,6 (1,7-17,9), LCR: razão de glicose sérica < 0,25 – OR 4,5 (1,4-14,4), meningite por Hib – OR 29,5 (2-429), convulsões durante internação necessitando de medicamentos antiepiléticos – OR 10,6 (1,9-60,2), choque séptico – OR 8,4 (1,1-62,1).

Tabela 2 Resumo dos estudos considerando os fatores de risco associados ao desfecho da meningite bacteriana pediátrica

Estudos	Avaliação de Qualidade					Qualidade	
	Desenho do estudo	Viés metodológico	Inconsistência	Evidências indiretas	Imprecisão		Viés de publicação
Fatores de risco associados ao desfecho da meningite bacteriana pediátrica							
17	8 coortes prospectivas 6 coortes retrospectivas 2 estudos de caso-controle 1 estudo transversal	Nenhuma limitação grave ^a	Grave inconsistência ^b	Nenhuma evidência indireta importante ^c	Grave imprecisão ^d	Nenhum viés de publicação importante ^e	Muito baixa ^f

^a Todos os estudos foram observacionais, o que apresenta maior risco de viés.

^b Como não era uma metanálise, o I^2 não foi calculado.

^c Embora os estudos apresentem diferenças metodológicas entre si e com base na questão Peco (*Population, Exposure, Comparator, and Outcomes*) da revisão, nenhuma evidência indireta importante foi observada.

^d O efeito absoluto (diferença entre os grupos exposto e não exposto) não foi calculado porque os estudos não apresentaram medidas de efeito.

^e Apesar dos poucos estudos encontrados, uma extensa pesquisa foi feita em várias bases de dados e referências encontradas em artigos. Não houve restrição de idioma.

^f A qualidade de evidência Grade na revisão foi muito baixa, uma vez que já iniciou com uma evidência de baixo nível, pois apenas estudos observacionais foram encontrados.

ressaltar que, nesse estudo, os autores excluíram todos os casos de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B, que representaram quase 31% dos pacientes inicialmente selecionados. Essa estratégia de exclusão iria interferir não apenas com a prevalência de sequelas e letalidade, mas também com os fatores de risco identificados, especialmente quando comparados com estudos desenvolvidos antes da introdução da imunização rotineira de crianças contra esse patógeno.

A análise do risco associado ao organismo causador da meningite bacteriana foi difícil, porque a maioria dos estudos incluiu pacientes com achados laboratoriais e clínicos sugestivos de meningite, mas que não fizeram o isolamento do agente etiológico com testes microbiológicos ou moleculares.^{2,5,14,21-23} Além disso, estudos mais antigos avaliaram preditores independentes do prognóstico durante um período anterior à introdução de vacinas, o que modificou a epidemiologia dos agentes envolvidos na doença.²⁴ Entretanto, a meningite pneumocócica foi identificada como um fator de risco independente para convulsão sintomática aguda, internação na UTI, complicações agudas, como derrame subdural, ventriculite e hidrocefalia, e sequelas graves, como perda auditiva e retardo mental ou morte, em sete dos estudos.^{16,17,19-22,24} Wee et al. fizeram um estudo retrospectivo de crianças menores de 18 anos hospitalizadas com meningite bacteriana aguda, com identificação positiva do organismo causador no líquido cefalorraquidiano. A análise multivariada mostrou que os fatores de risco associados à internação na UTI, usados como indicadores da gravidade da doença, incluíam o pneumococo como o organismo causador [OR 5,2 (IC95% 1,5-18,2)].²⁰ O único estudo brasileiro incluído nesta revisão, feito por Correa et al., avaliou apenas pacientes com meningite bacteriana com um organismo causador identificado a partir do líquido cefalorraquidiano ou hemocultura positiva. Esse estudo descobriu que pacientes com meningite pneumocócica tinham aproximadamente quatro vezes mais chances de desenvolver convulsões agudas [OR 4,55 (IC95% 1,88-11,00)].¹²

Oostenbrink et al. desenvolveram um estudo de caso-controle com 170 pacientes, entre um mês e 15 anos e encontraram uma incidência de meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* de 17%. Após uma aná-

lise multivariada pelo método *stepwise*, o patógeno *S. pneumoniae* foi considerado um preditor independente de sequelas neurológicas, com OR de 9,1 (IC95% 1,5-56,3). Entretanto, esse estudo tem duas limitações importantes: a inclusão de pacientes com irritação meníngea com aumento da contagem de leucócitos no LCR e cultura bacteriana negativa, atribuída ao uso de antimicrobianos antes da punção lombar, e a exclusão de casos de meningite causada por *H. influenzae*.²¹ Theodoridou et al. fizeram um estudo de coorte prospectivo com a maior amostra, que incluiu 2.477 pacientes entre um mês e 14 anos internados no Hospital Infantil Agia Sofia, em Atenas, de 1974 a 2005. A meningite pneumocócica foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de transtorno convulsivo [OR 10,47 (IC95% 3,24-33,82)], embora Oostenbrink et al. tenham incluído dados de pacientes com achados laboratoriais consistentes com meningite bacteriana aguda, sem isolar o patógeno (29,6%). A longa duração dessa coorte também contribuiu para o viés devido às diferenças na prevalência de patógenos após a introdução da vacina conjugada contra *H. influenzae* tipo b.²²

A principal preocupação com a interpretação dos nossos achados é que eles são limitados pela qualidade da idade e heterogeneidade da literatura. Embora todos esses estudos tenham como objetivo principal a avaliação dos fatores prognósticos associados com a meningite em pacientes pediátricos, os desfechos avaliados são muito diferentes, variam de perda auditiva leve a complicações neurológicas graves, complicações supurativas ou morte. O tempo desses desfechos também varia muito. Alguns estudos avaliaram complicações apenas durante a hospitalização ou até a alta hospitalar,^{11,12,15,21,24} enquanto outros foram capazes de garantir o seguimento dos pacientes por longos períodos; por exemplo, Bargui et al. apresentam um seguimento médio dos pacientes por 10 anos após a alta hospitalar.^{5,13,14,19,20} Essa diferença no seguimento e avaliação dos desfechos também tem um impacto sobre as diferenças na prevalência de complicações encontradas nos diferentes estudos. A maioria dos estudos avaliou adequadamente os valores independentes dos preditores com análise multivariada para minimizar o viés. Apenas Kilpi et al., Namani et al. e Roine et al. não citam ajustes multivariados.^{12,18,19}

Outra razão para possíveis diferenças entre os estudos são as diferentes populações estudadas. Embora todos os estudos tenham sido feitos sobre as características de crianças com meningite bacteriana, os casos foram selecionados com diferentes critérios de idade, tipo de patógeno ou gravidade da doença e diferentes definições de meningite bacteriana foram aplicadas. Finalmente, o pequeno número de pacientes com sequelas ou morte incluídos nesses estudos introduziria um importante viés, o que implica a necessidade de outros estudos se concentrarem nesses aspectos.

Conclusão

Vários fatores prognósticos plausíveis e importantes são propostos para a previsão de piores desfechos após meningite bacteriana na infância. A evolução desfavorável e o diagnóstico tardio reduzem as chances de uma melhor evolução do paciente e reforçam a importância de uma alta suspeita diagnóstica de meningite, especialmente em quadros febris com sintomatologia inespecífica, quando um foco infeccioso claro não é identificado. A suspeita precoce e o tratamento antimicrobiano melhoram a chance de cura sem sequelas. A doença ainda apresenta alta letalidade e tem alta prevalência de sequelas associadas em sobreviventes, que variam de sequelas neurológicas leves, como perda auditiva parcial e déficits cognitivos leves, até sequelas neurológicas graves, como epilepsia e retardo mental ou morte, mesmo no era pós-vacinação.

Outro fator prognóstico que demonstrou estar relacionado à gravidade foi o *S. pneumoniae* como patógeno causador, que apresentou maior ação patogênica do que as outras espécies bacterianas. Complicações neurológicas leves apresentaram prevalência variável e não foram avaliadas em todos os estudos, pois estavam associadas a dificuldades com os critérios diagnósticos, que exigiam seguimento ambulatorial especializado por período prolongado após a alta hospitalar. No entanto, essas complicações não devem ser negligenciadas, pois são responsáveis por grande parte das ocorrências em crianças.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32–42.
- Vasilopoulou VA, Karanika M, Theodoridou K, Katsioulis AT, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis.* 2011;11:214.
- Olson D, Lamb MM, Gaensbauer JT, Todd JK, Halsey NA, Asturias EJ, et al. Risk factors for death and major morbidity in Guatemalan children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:724–8.
- Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849–59.
- Namani S, Milenković Z, Koci B. A prospective study of risk factors for neurological complications in childhood bacterial meningitis. *J Pediatr.* 2013;89:256–62.
- de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis.* 2010;10:232.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349:g7647.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:264–9.
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15 Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726–35.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrisso-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006;129:174–81.
- Chang YC, Huang CC, Wang ST, Liu CC, Tsai JJ. Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Neurol.* 1998;18:213–7.
- Roine I, Peltola H, Fernández J, Zavala I, González Mata A, González Ayala S, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1248–52.
- Bargui F, D’Agostino I, Mariani-Kurkdjian P, Alberti C, Doit C, Bellier N, et al. Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1365–71.
- Kaaresen P, Flaegstad T. Prognostic factors in childhood bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 1995;84:873–8.
- Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkäranta A, Bernardino L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1107–10.
- McCormick DW, Wilson ML, Mankhambo L, Phiri A, Chimalizeni Y, Kawaza K, et al. Risk factors for death and severe sequelae in Malawian children with bacterial meningitis, 1997–2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:e54.
- Corrêa-Lima AR, de Barros Miranda-Filho D, Valença MM, Andrade-Valença L. Risk factors for acute symptomatic seizure in bacterial meningitis in children. *J Child Neurol.* 2015;30:1182–5.
- Kilpi T, Anttila M, Kallio M, Peltola H. Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:184–8.
- Namani SA, Koci BM, Milenković Z, Koci R, Qehaja-Buçaj E, Ajazaj L, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Childs Nerv Syst.* 2013;29:275–80.
- Wee LY, Tanugroho RR, Thoon KC, Chong CY, Choong CT, Krishnamoorthy S, et al. A 15-year retrospective analysis of prognostic factors in childhood bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2016;105:e22–9.
- Oostenbrink R, Moons K, Derksen-Lubsen G, Grobbee D, Moll H. Early prediction of neurological sequelae or death after bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2002;91:391–8.
- Theodoridou K, Vasilopoulou VA, Katsiaflaka A, Theodoridou MN, Roka V, Rachiotis G, et al. Association of treatment for bacterial meningitis with the development of sequelae. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e707–13.
- Roine I, Pelkonen T, Bernardino L, Leite M, Kataja M, Pitkäranta A, et al. Factors affecting time to death from start of treatment among children succumbing to bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:789–92.
- Farag HM, Abdel-Fattah M, Youssri A. Epidemiological, clinical and prognostic profile of acute bacterial meningitis among children in Alexandria, Egypt. *Indian J Med Microbiol.* 2005;23:95.