



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da eficácia terapêutica da dexametasona na meningite meningocócica

Evaluation of the therapeutic efficacy of dexamethasone in meningococcal meningitis

André A. Osmo¹, Evandro R. Baldacci², Erasmo Casella¹, João Paulo Lotufo³, Márcia M.C.Pahl⁴, Albert Bouso⁵, Bernardo Ejzenberg¹, Yassuhiko Okay⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia da dexametasona como terapêutica adjuvante à antibioticoterapia nas crianças internadas com meningite meningocócica.

Métodos: Foi realizado estudo clínico retrospectivo, comparativo, com crianças internadas na enfermaria de pediatria de hospital universitário por meningite meningocócica comprovada laboratorialmente. Foram excluídos os casos que apresentaram estado de choque à internação ou faleceram nas primeiras 24 horas de internação. Durante o período de 1987 a 1989, foram tratadas 33 crianças somente com antibióticos (grupo A), enquanto que, de 1990 a 1993, 66 crianças receberam adicionalmente dexametasona (12mg/m²/24h) por via endovenosa durante quatro dias a partir da internação (grupo B). Os dois grupos foram avaliados quanto à homogeneidade através de índices prognósticos e análise de características clínicas e laboratoriais, a partir dos registros obtidos à internação. Os parâmetros utilizados para analisar a eficácia terapêutica da dexametasona foram o número de complicações neurológicas e sistêmicas detectadas nos dois grupos durante a internação; e valores líquóricos (contagem de leucócitos, glicose e proteinorraquia) verificados entre o 9º e 11º dia de hospitalização.

Resultados: O perfil dos dois grupos constituídos (A e B) foi homogêneo quanto à gravidade e características clínico-laboratoriais. Foram reconhecidas 9 complicações entre as crianças do grupo A (27,2%) e 21 (31,8%) entre as do grupo B, diferença não significativa. Também não foram observadas diferenças entre os dois grupos nos valores quimiocitológicos do líquido obtido entre o 9º e 11º dia de internação.

Conclusões: Não foi constatada eficácia da dexametasona na prevenção das complicações neurológicas e sistêmicas da meningite meningocócica em crianças durante a hospitalização. Também não foi observado efeito favorável em relação ao padrão líquórico verificado entre o 9º e 11º dia de hospitalização.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):306-314: dexametasona, meningite, meningite meningocócica, lesão neurológica, líquido.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of dexamethasone as an auxiliary therapeutic tool to the antibiotics in hospitalized children with meningococcal meningitis.

Methods: A retrospective clinical comparative study was undertaken with children from a pediatric ward affected by laboratory proved meningococcal meningitis at a university hospital. Cases of children in state of shock at admission or deceased in the first 24 hours were excluded. During the period from 1987 to 1989 33 children were treated only with antibiotics (group A), while from 1990 to 1993 other 66 children received additionally dexamethasone (12mg/m²/24h) by intravenous route during four days beginning at the admission to the hospital (group B). The two groups were evaluated at baseline through prognostic scores and analysis of their clinical and laboratorial characteristics obtained from data recorded at the admission. The parameters to evaluate dexamethasone efficacy were the comparative number of neurologic and systemic complications detected at the hospital, and the liquoric profile (leukocyte count, glucose and protein content) verified between day 9 and day 11 of hospitalization.

Results: The profile of the two groups (A and B) were homogeneously evaluated by the illness severity scores and their clinical and laboratorial characteristics. Nine complications were recognized in group A (27.2%) and 21 (31.8%) among those of group B, difference not significant. Likewise, there were not observed liquoric differences between the two groups related to the chemicocytologic pattern.

Conclusions: No effect of dexamethasone therapy to prevent neurologic and systemic meningococcal meningitis complications was observed during hospitalization. Similarly no favorable effect in relation to the liquoric pattern verified between day 9 and day 11 of hospitalization was recognized.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):306-314: dexamethasone, meningitis, meningococcal meningitis, neurological damage, liquor.

Introdução

A utilização de corticoesteróides tem sido preconizada na terapêutica da meningite bacteriana há mais de quatro décadas, porém, ainda suscita controvérsias¹. Os estudos relativos à eficácia dessas drogas na terapêutica da menin-

1. Doutor - FMUSP.

2. Professor Livre-Docente - FMUSP.

3. Mestre - FMUSP.

4. Médico chefe da Enfermaria do HU-USP.

5. Médico chefe da UTI do HU-USP.

6. Professor Titular - FMUSP.

Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP; Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP.

gite aguda bacteriana tiveram início com a experiência clínica favorável na meningite tuberculosa e com o relato de casos isolados em que se demonstravam efeitos benéficos^{2,3}. Trabalhos experimentais demonstraram que o edema cerebral determinado pela inflamação meníngea era reduzido com a utilização de dexametasona^{4,5}. Outros autores constataram, adicionalmente, que a utilização de corticoesteróide na meningite bacteriana em animais propiciava a redução da resposta inflamatória local, aspecto evidenciado pela redução da quantidade de citocinas e lactato líquóricos^{6,7}.

Na área clínica, vários estudos foram realizados até a década de 80, tentando comprovar a ação favorável dos corticoesteróides como tratamento adjuvante à antibioticoterapia nas meningites sem que essa eficácia fosse estabelecida^{8,9}. Porém, esses trabalhos utilizaram dosagens hoje consideradas reduzidas para exercer efeito modulador na inflamação meníngea^{8,9}. Um aspecto significativo em relação à eficácia da corticoterapia foi a constatação da importância na ministração precoce da dexametasona, pouco antes ou concomitante ao início da antibioticoterapia^{1,10-12}.

Lebel et al. avaliaram, em estudo bem controlado, a eficácia da dexametasona em crianças com meningite causada por *Haemophilus influenzae* tratadas com ceftriaxona ou cefuroxima¹². O corticoesteróide foi utilizado na quantidade de 0,15 mg/kg em quatro doses diárias durante quatro dias, esquema terapêutico utilizado atualmente nas meningites bacterianas¹. Na fase aguda da doença, os autores observaram uma redução significativa dos níveis de lactato e proteínas no líquido, assim como aumento da glicorraquia, no grupo tratado com dexametasona em relação ao grupo controle. Evolutivamente, foi detectado um menor número de seqüelas auditivas nas crianças que haviam utilizado dexametasona¹². Outros resultados terapêuticos favoráveis foram relatados com a utilização de corticoesteróide na meningite causada por *Haemophilus influenzae* - redução do número de convulsões e paresias na fase aguda e de outras lesões neurológicas crônicas^{13,14}. Também as crianças com meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* que receberam dexametasona como tratamento adjuvante, apresentaram uma redução do número de seqüelas e da mortalidade, porém os resultados foram menos marcantes^{15,16}. Dessa forma, foi verificado que os resultados da corticoterapia na meningite aguda poderiam estar associados ao agente etiológico da doença^{9,12}.

A partir de 1990, a Academia Americana de Pediatria posicionou-se a favor da corticoterapia nas meningites agudas bacterianas, independentemente do agente causal, posição também adotada pela Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP¹⁷. Porém, em relação à meningite causada pela *Neisseria meningitidis*, não foi ainda claramente estabelecida a eficácia da corticoterapia. As publicações relativas ao tema são poucas sendo que alguns autores não constataram qualquer vantagem terapêutica, enquanto outros observaram uma melhora líquórica^{15,16}. Em estudo recente realizado por Casella, não foi

constatada redução da freqüência das seqüelas neurológicas tardias nos casos em que foi utilizada dexametasona na terapêutica da meningite meningocócica, em relação a um grupo controle¹⁸. Frente a esses resultados, ainda inconclusivos, os autores do presente estudo se propuseram a avaliar a ação da dexametasona no tratamento da meningite meningocócica durante a fase aguda da doença. Procuramos verificar a eficácia desse corticoesteróide na prevenção de complicações neurológicas e sistêmicas nessa fase, assim como na melhora dos parâmetros líquóricos.

Métodos

Desenho do estudo

Foi realizado estudo retrospectivo que comparou dois grupos de crianças com meningite meningocócica internadas na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário da USP, que foram tratadas com antibióticos, sendo que apenas um deles, denominado grupo B, recebeu adicionalmente dexametasona. Casos de extrema gravidade, internados nesse período na Unidade de Terapia Intensiva, não foram avaliados no presente estudo.

O grupo A foi constituído pelas crianças internadas no período de janeiro de 1987 a dezembro de 1989, quando não era utilizada na Enfermaria a corticoterapia no tratamento da meningite bacteriana. O grupo B foi constituído pelas crianças hospitalizadas no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1993, no qual a corticoterapia foi utilizada na Enfermaria em todas as meningites bacterianas. Nos dois períodos do estudo o padrão assistencial quanto à equipe, rotinas e recursos terapêuticos foram semelhantes.

Critérios de inclusão: foram levantados os registros de todas as crianças com diagnóstico de meningite meningocócica internadas durante os períodos pré-determinados. Esse diagnóstico foi estabelecido somente nos casos em que houve isolamento da bactéria no líquido da criança à internação, ou no sangue; sendo que, nesta última circunstância, acompanhada de pleocitose líquórica (mais do que 20 leucócitos/mm³).

Critérios de exclusão: foram excluídos os pacientes que estivessem em estado de choque no momento do atendimento inicial, encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva. Também foram excluídos os casos que evoluíram para óbito nas primeiras 24 horas subsequentes à internação.

Rotinas do período de estudo

I- Avaliação clínica: todos os pacientes foram submetidos à anamnese inicial e a exame físico detalhado diário, sendo esses dados registrados no prontuário que constituiriam os elementos de análise do presente estudo. Durante todo o período abrangido pelo estudo, foi mantida a equipe de médicos assistentes.

II- Avaliação neurológica: foi realizada inicialmente nas primeiras 24 horas da internação e repetida a cada dois dias, utilizando-se roteiro de exame preconizado pelo Ser-

viço de Neurologia Infantil da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. A avaliação foi efetuada pelo mesmo neuropediatra¹⁹.

III- Antibioticoterapia: todos os pacientes foram submetidos à antibioticoterapia inicial com a associação de ampicilina e cloranfenicol, cloranfenicol isoladamente ou ceftriaxona, considerados de eficácia equivalente pela literatura^{17,20,21,22}. Todos os antibióticos utilizados foram ministrados pela via endovenosa, sendo a ampicilina usada na dosagem de 300 a 400 mg/kg/24 horas, fracionada em intervalos de 4 horas; o cloranfenicol na dosagem de 100 mg/kg/24 horas, em intervalos de 6 horas; a ceftriaxona na quantidade de 100 mg/kg/24 horas, em intervalos de 12 horas. O tempo mínimo de terapêutica preconizado durante o período abrangido pelo estudo era de 10 dias para os casos com boa evolução clínica.

IV- Corticoterapia: apenas as crianças do grupo B, internadas de 1990 a 1993, receberam dexametasona na dosagem de 12 mg/m²/24 horas, dividida em 4 aplicações endovenosas diárias, sendo a primeira dose ministrada 30 minutos antes ou simultaneamente à primeira dose do antibiótico. A duração da terapêutica com dexametasona foi de 4 dias^{12,14,23,24}.

V- Exames laboratoriais e radiológicos: foram coletados líquido e sangue dos pacientes à admissão e entre o 9º e 11º dia de internação. O material foi submetido a exame de cultura e antibiograma (Kirby-Bauer), realizados no laboratório do Hospital Universitário da USP. A tipagem das cepas bacterianas foi realizada na Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz. Foram utilizadas técnicas bacteriológicas previamente descritas^{25,26}. O hemograma e as dosagens séricas de sódio, potássio e creatinina foram realizados à internação e a cada três dias durante a evolução, assim como a avaliação do sódio urinário. A ultrasonografia transfontanela foi obtida por aparelho Toshiba SSA 250 em todos os lactentes que apresentavam fontanela bregmática não-ossificada. A tomografia computadorizada foi realizada por tomógrafo Toshiba TCT 600 HQ em todas as crianças, exceto quando não houvesse antecedente convulsivo e o paciente estivesse consciente e afebril nas primeiras 24 horas de hospitalização.

Parâmetros adotados para avaliação dos resultados

A avaliação de homogeneidade dos dois grupos comparados, A e B, foi feita em relação a três escores clínicos de gravidade: de Herson e Todd; de Turini; e de Tesoro & Selbst^{27,28,29}. Estes avaliam o tempo de doença, presença de petéquias, instabilidade hemodinâmica, nível de consciência, sinais meníngeos e crises convulsivas. Os dois grupos foram também comparados em relação à idade, ao sexo, à raça, ao estado nutricional, e à ocorrência prévia à internação de febre, vômitos e convulsão³⁰. Do exame físico inicial foram cotejados a frequência de sinais meníngeos, abaulamento de fontanela, alteração do estado de

consciência e púrpura. Foram também avaliados comparativamente os esquemas antibióticos utilizados nos dois grupos. Sob aspecto laboratorial, foram confrontados os valores sanguíneos de leucócitos, hemoglobina e plaquetas à internação, assim como os dados líquidos relativos à contagem de leucócitos e concentrações de proteína e glicose.

A eficácia da dexametasona foi avaliada através da comparação das frequências de complicações neurológicas e sistêmicas, consideradas variáveis do estudo, a seguir detalhadas, nos grupos A e B. Foram previamente definidos como complicações os eventos clínico-laboratoriais ausentes ao momento da admissão e que se manifestaram após as 24 horas iniciais de hospitalização, durante o período de internação, até o momento da alta nosocomial. As complicações foram agrupadas em neurológicas e sistêmicas. As complicações sistêmicas avaliadas foram óbito, febre prolongada ou recorrente, síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético, acometimento do sistema músculo-esquelético (miosite e artrite), alteração hematológica (trombocitopenia) e desenvolvimento de instabilidade vaso-motora grave (choque).

Febre foi considerada sempre que a temperatura axilar excedeu os 37,5°C, medida e registrada pela equipe de enfermagem. Febre prolongada na meningite é definida pela duração superior a 10 dias; febre secundária ou recorrente é a que ressurge após intervalo de 24 horas em que o paciente já se encontrava afebril^{31,32}.

Artrite, miosite e plaquetopenia somente foram consideradas quando de início tardio, após o quinto dia de tratamento, caracterizando-se dessa forma como complicação e não como componente do quadro clínico inicial da doença²⁵.

Secreção inapropriada de hormônio anti-diurético foi suspeitada sempre que ocorreu hiponatremia (sódio sérico inferior a 135 mEq/l). O diagnóstico era estabelecido quando a densidade urinária obtida simultaneamente estava elevada (igual ou superior a 1020) e/ou era comprovada hipo-osmolaridade urinária (< 1010 mOsm) acompanhada de elevada concentração do sódio urinário (superior a 30 mEq/l)^{25,33}.

Choque foi reconhecido através da alteração da perfusão cutânea (cor, tempo de enchimento vascular) associada à redução de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial diastólica^{33,34}.

As complicações neurológicas avaliadas incluíam as síndromes convulsivas, paralisias, paresias, acometimento de nervos cranianos, instalação de coma, coleção subdural, abscesso cerebral, hidrocefalia, ventriculite, trombose e vasculite cerebral^{33,35,36}.

A avaliação de coma foi realizada pela escala de Glasgow, e foi considerado o nível de corte < 13³⁷. Também os sinais de localização e déficit neurológico foram avaliados e diagnosticados sempre pelo mesmo neuropediatra, através de exame evolutivo comparativo durante todo o período de internação.

Análise estatística

As amostras e os resultados foram comparados através do teste do Qui-quadrado ou teste de Fisher, este último aplicado quando da ocorrência de caselas com menos de 5 eventos. Para análise das variáveis contínuas e distribuições não normais foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis³⁸. As variações foram consideradas significativas para valores de $P < 0,05$. Para execução dos cálculos foi utilizado o programa *Statistical Packages for Social Sciences* (SPSSPC+, v.5.0) para computadores de linhagem IBM-PC a partir dos bancos de dados originados em Excel 5.0 (Microsoft) e Dbase III Plus.

Resultados

Caracterização geral dos pacientes

O número de crianças com meningite meningocócica comprovada no período todo de estudo foi de 119 casos, sendo porém excluídos 20 de acordo com os critérios previamente estabelecidos. Doze destes casos apresentavam estado de choque acompanhando meningococcemia à internação, e outros 8 faleceram dentro das primeiras 24 horas de hospitalização. A amostra total do presente estudo ficou portanto constituída por 99 crianças com idade entre 3 meses e 13 anos e 11 meses. A idade média era de 41,6 meses, o desvio padrão de 40,1, e a mediana de 27 meses.

A distribuição por sexo foi de 57 crianças do sexo masculino e 42 crianças do sexo feminino (1,36:1). A amostra foi composta por 68 crianças da raça branca, 30 da raça negra e 1 da raça amarela.

A determinação dos sorotipos das *Neisseria meningitidis* isoladas em todos os casos foram: tipo B-52,5%; tipo C-

9,1%; tipo Y-1%; tipo W 135-1%; não tipável-36,4%. Das cepas tipáveis 82,5% eram do sorogrupo B. Todas as cepas eram sensíveis aos antimicrobianos utilizados em cada caso. Com os critérios adotados para os exames radiológicos, a ultra-sonografia foi realizada em 41 pacientes (41,4%), e a tomografia em 81 casos (81,8%).

As crianças ficaram distribuídas em dois grupos, o grupo A, que não recebeu dexametasona, com 33 pacientes e o grupo B, tratado com dexametasona, com 66 pacientes.

Avaliação da homogeneidade dos grupos A e B

Os grupos A e B foram comparados e testados estatisticamente para a sua homogeneidade. A distribuição por sexo, raça e idade média foram comparadas. No grupo A, os meninos constituíam 66,7% dos casos, os brancos 63,6% com idade média de 42,4 meses. No grupo B, os meninos constituíam 53% dos casos, os brancos eram 71,2% e a idade média era de 41,2 meses. Não foi registrada diferença entre os grupos do ponto de vista estatístico, quanto ao sexo (Qui-quadrado - $p=0,19561$) ou raça (Fisher - $p=0,37873$). A distribuição dos pacientes dos grupos A e B por faixas etárias em percentual mostrou, respectivamente, o seguinte: menores de 1 ano-36,3% e 40,8%; menores de 2 anos-51,5% e 46,8%; menores de 4 anos-66,6% e 62,2%. Os dois grupos demonstraram ser estatisticamente homogêneos (Qui-quadrado) quanto à distribuição das crianças por faixas etárias, ressaltando que 66,67% dos pacientes do grupo A e 62,12% dos pacientes do grupo B corresponderam a crianças menores de 48 meses de vida.

As características clínicas dos pacientes dos grupos A e B à admissão no hospital podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas das crianças dos grupos A e B à admissão

Característica Clínica	Grupo A		Grupo B		Total	Qui-quadrado (valor de p)	
	N	(%)	N	(%)			N
Febre	31	(93,94)	64	(96,97)	95	(95,96)	0,47039
Vômito	22	(66,67)	54	(81,82)	76	(76,77)	0,09241
Sinais Meníngeos	20	(60,61)	48	(72,73)	68	(68,69)	0,22257
Elevação da fontanela	13	(39,39)	19	(28,79)	32	(32,32)	0,28749
Estado de consciência							
Normal	11	(33,33)	24	(36,36)	35	(35,35)	0,76623
Agitação	14	(42,42)	21	(31,82)	35	(35,35)	0,29806
Sonolência	8	(24,24)	18	(27,27)	26	(26,26)	0,74670
Coma	1	(3,03)	2	(3,03)	3	(3,03)	0,61734
Crise convulsiva	4	(12,12)	8	(12,12)	12	(12,12)	0,70825
Púrpura	9	(27,27)	22	(33,33)	31	(31,31)	0,53990
Estado Nutricional (em percentis-p)							
Abaixo do P-5	1	(3,03)	1	(1,51)	2	(2,02)	0,55782
Entre P- 5 e P-10	0	(0,00)	6	(9,09)	6	(6,06)	0,08105
Entre P-10 e P-50	16	(48,48)	34	(51,51)	50	(50,51)	0,77619
Acima do P-50	16	(48,48)	25	(37,88)	41	(41,41)	0,31252

Foi constatada a homogeneidade clínica dos dois grupos à internação. Verifica-se que a febre foi o sinal mais freqüente em todos os pacientes e que os sinais de irritação meníngea estiveram ausentes em um terço dos casos. O sinal cutâneo mais característico, a púrpura, foi observado em 31,31% dos casos. A maior parte das crianças apresentou estado de consciência normal ou agitação (70,70%), e o relato de crises convulsivas na apresentação inicial da doença ocorreu em 12,12%. Quanto ao estado nutricional, a grande maioria das crianças estudadas, 97,98%, apresentou peso acima do percentil 10 no gráfico do NCHS³⁰.

Os grupos A e B foram comparados através de três escores clínicos prognósticos de gravidade²⁷⁻²⁹. Para os escores de Herson & Todd; Turini; e Tesoro & Selbst a média de pontuação do grupo A foi 2,29; 1,24; e 0,79. Para o grupo B, os mesmos escores foram respectivamente, 2,02; 1,11; e 0,73. Foi constatada grande homogeneidade dos dois grupos nos três escores através do teste de Kruskal-Wallis: valores de $p=0,87354$ para HERSON & TODD, $p=0,79634$ para TURINI; e $p=0,91752$ para TESORO & SELBST.

Foi analisada a distribuição dos pacientes dos dois grupos do estudo, segundo os antibióticos utilizados inicialmente na terapêutica. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Nota-se que os esquemas antimicrobianos utilizados nos dois grupos foram semelhantes, seguindo a orientação dos mesmos médicos assistentes nos dois períodos avaliados. Três crianças do grupo A e quatro crianças do grupo B sofreram reorientação da terapêutica em função da evolução clínico-laboratorial avaliada em cada caso, durante a hospitalização.

Sob aspecto laboratorial observamos que, à internação, a hemoglobina média do grupo A era 10,4 g%, os leucócitos $14.830,3/\text{mm}^3$ e as plaquetas $217.183/\text{mm}^3$. No grupo B, os valores correspondentes foram 10,2 g%; $14.374,2$ leucócitos/ mm^3 e 183.257 plaquetas/ mm^3 . Os testes de Qui-quadrado mostraram homogeneidade na comparação desses valores. Cinco pacientes (5,05%) apresentaram níveis de hemoglobina inferiores a 7,0 g%, 2 do grupo A e 3 do grupo B. A contagem de leucócitos inferior a 4.000 células/ mm^3 foi observada em 5 pacientes, sendo duas crianças do grupo A. Desvio à esquerda no leucograma foi registrado em 93,94% dos pacientes dos dois grupos.

Plaquetopenia, com nível inferior a 100.000 células/ mm^3 foi encontrada em 1 criança de cada grupo, enquanto que contagem superior a 400.000 plaquetas/ mm^3 foi encontrada em 3 do grupo A e 4 do grupo B.

Nos resultados de contagem de células do líquido, foram descontados do número de leucócitos uma célula para cada 500 eritrócitos. Algumas características do exame do líquido ao momento da admissão dos grupos A e B foram comparadas. No grupo A, a média de leucócitos foi $3.307,01$ células/ mm^3 (desvio padrão = $4.206,29$); o conteúdo de proteínas foi $41,21$ mg/dl (desvio padrão = $45,93$); e a glicose $26,52$ mg/dl (desvio padrão = $19,59$). No grupo B os valores correspondentes foram leucócitos $4.645,68$ células/ mm^3 (desvio padrão = $5.001,86$); proteínas $55,98$ mg/dl (desvio padrão = $66,05$) e glicose $24,58$ mg/dl (desvio padrão = $21,32$). Esses resultados do exame líquido ao momento da internação também não diferiram entre os dois grupos, do ponto de vista estatístico, pela aplicação do teste do Qui-quadrado: $p = 0,12082$ para o número de leucócitos; $p = 0,10400$ para a proteinorraquia; e $p = 0,43041$ para a glicorraquia.

Todos os parâmetros testados para avaliar os dois grupos do estudo quanto à homogeneidade clínica e laboratorial não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os mesmos.

Efeito da dexametasona sobre as variáveis do estudo

I- Óbitos: não foi observado nenhum caso de óbito entre as 99 crianças incluídas no estudo; dessa forma o resultado quanto à influência da dexametasona na sobrevivência não pode ser avaliado.

II- Período de hospitalização: o número de dias de hospitalização para os grupos A e B, respectivamente, foram em média 13,2 (desvio padrão = $5,96$) e 14,2 (desvio padrão = $7,22$), resultados não discrepantes. As internações por período superior a 15 dias ocorreram em 21,2% dos casos do grupo A, e 19,7% dos pacientes do grupo B, resultados não discrepantes. Constata-se que o uso da dexametasona não influenciou sobre a duração do período de internação.

III- Duração da febre durante a internação: o tempo de persistência da febre após a internação e início do tratamento antibiótico foi em média de 2,3 dias no grupo A e 3,4 no grupo B; com mediana igual a um dia para os dois grupos.

Tabela 2 - Antibióticos inicialmente utilizados no tratamento dos pacientes durante a internação*

Antibióticos	Grupo A		Grupo B		Total		Qui-quadrado (valor de p)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Ampicilina + Cloranfenicol	14	(42,42)	31	(46,97)	45	(45,46)	0,668524
Cloranfenicol isolado	10	(30,30)	19	(28,79)	29	(29,29)	0,875911
Ceftriaxona	9	(27,27)	16	(24,24)	25	(25,25)	0,743554

* Foram alterados 3 esquemas terapêuticos do grupo A e 4 do grupo B durante a internação, por reorientação clínica.

Esses resultados não foram estatisticamente discrepantes. A maior parte dos pacientes ficou portanto rapidamente afebril, porém 7 crianças do grupo A (21,2%) e 11 do grupo B (16,6%) tiveram febre por mais de 3 dias; 5 do grupo A (15,1%) e 12 do grupo B (12,1%) mais que 5 dias; e ainda 1 do grupo A (3%) e 2 do grupo B (3%) por mais de 10 dias. Esses resultados não foram discrepantes pelo teste de Fisher.

IV- Número de complicações: foram constatadas durante a internação 9 complicações no grupo A (27,27%) e 21 no grupo B (31,82%), resultados não discrepantes. As complicações estão listadas na Tabela 3. Cinco pacientes do grupo B apresentaram mais de uma complicação. A distribuição quanto ao número de pacientes com complicações, 9 no grupo A (27,27%) e 16 no grupo B (24,24%), foi homogênea.

Não foi encontrada diferença estatística entre os dois grupos quanto ao tipo de complicações neurológicas e sistêmicas durante o período de internação.

V- Valores líquidos obtidos entre o 9º e 11º dia de internação: os resultados desse exame líquido obtido em todos os casos dos grupos A e B estão dispostos na Tabela 4.

A análise dos resultados para a média do número de leucócitos, glicose e proteinorraquia foram semelhantes nos dois grupos. A constatação de grande desvio padrão para o número de leucócitos do grupo B indica a ocorrência de alguns casos com acentuada pleocitose. A distribuição dos pacientes dos dois grupos A e B para alguns parâmetros deste exame líquido evolutivo mostram, respectivamente; mais de 100 leucócitos/mm³ em 3 (9,09%) e 12 (18,18%) casos; proteinorraquia maior que 60mg% em 5 (15,15%) e 15 (22,73%) crianças; e glicorraquia menor que 40mg% em

1 caso (3,03%) e 5 casos (7,57%). Esses resultados não são discrepantes.

Discussão

Não obstante a demonstração experimental da ação terapêutica da dexametasona na meningite bacteriana, a correspondência clínica em seres humanos tem apresentado resultados limitados^{4,5}. É constatada uma redução da frequência de seqüelas auditivas nas infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*^{1,11,12,39}. São poucos os estudos relativos ao uso da dexametasona na meningite causada pela *Neisseria meningitidis*, apresentando resultados controversos, o que deixa em aberto a questão da eficácia e possível utilização da droga como tratamento coadjuvante nesta doença¹⁶⁻¹⁸. Dois tipos de aspectos têm sido avaliados em relação à ação da dexametasona na meningite bacteriana: a eficácia na fase aguda da doença e quanto à prevenção de seqüelas. Em nosso Serviço, foi realizado estudo anterior que não constatou ação favorável da dexametasona na prevenção de seqüelas em crianças que tiveram meningite meningocócica¹⁸. Esses fatos motivaram a presente avaliação que objetivou determinar possíveis efeitos terapêuticos da dexametasona durante a evolução da fase aguda dessa patologia.

Tendo optado pela realização de estudo retrospectivo, que pode propiciar um maior número de vieses, inicialmente buscamos nos certificar da homogeneidade clínica e laboratorial da amostra. Excluímos do estudo os óbitos precoces e as crianças em estado de choque à internação, por acreditarmos que esses casos não seriam adequados para avaliação de eficácia da dexametasona. Os dois grupos constituídos, A e B, mostraram ser semelhantes sob aspecto das características racial, etária, e nutricional, assim como

Tabela 3 - Complicações neurológicas e sistêmicas detectadas nos grupos A e B durante o período da internação

Complicações	Grupo A N	Grupo B N	Total N	Teste de Fisher valor de p
Coleção subdural	2	9	11	0,218800
Síndrome Convulsiva	4	5	9	0,345200
Paresias		2	2	0,442176
Ataxia cerebelar	1		1	0,333333
Abcesso cerebral		1	1	0,333333
Trombose cerebral		1	1	0,333333
Plaquetopenia	1		1	0,333333
Miosite	1		1	0,333333
Febre prolongada		1	1	0,333333
Febre recorrente		1	1	0,333333
Vasculite cutânea		1	1	0,333333
Total	9 (27,27%)	21 (31,82%)	30 (100%)	0,642708

Tabela 4 - Análise do exame evolutivo do líquido cefalorraquiano, colhido entre o 9° e 11° dia de tratamento, nos grupos A e B

	Grupo A	Grupo B	Total
Leucócitos (/mm³)			
Média	49,64	74,42	66,16
Mediana	33,00	28,00	29,00
Desvio-padrão	53,98	199,88	166,56
Proteínas (mg/dl)			
Média	41,21	55,98	51,06
Mediana	28,00	34,50	34,00
Desvio-padrão	45,93	66,05	60,50
Glicose (mg/dl)			
Média	54,85	57,45	56,59
Mediana	56,00	56,00	56,00
Desvio-padrão	18,66	16,29	17,16

das manifestações clínicas iniciais e dos índices prognósticos de gravidade (ver Tabela 1). Os dois grupos também foram comparados quanto à homogeneidade por alguns parâmetros laboratoriais do hemograma e do exame do líquido à internação. A literatura pertinente correlaciona alguns índices laboratoriais à admissão com pior prognóstico dos pacientes: baixo nível de hemoglobina (<7g/dl), reduzido número de leucócitos no hemograma (<4000/mm³) ou no líquido (<20/campo), elevada proteinorraquia (>100mg/dl) e reduzida glicorraquia (<30mg/dl)^{22,40}. Por esses parâmetros, assim como na comparação dos valores hematimétricos médios de hemoglobina, leucócitos e plaquetas à internação, os dois grupos eram semelhantes. Também os índices liquóricos médios à internação quanto ao número de leucócitos, proteinorraquia e glicorraquia foram semelhantes. Constatamos igualmente que os esquemas antibióticos utilizados nos grupos A e B foram semelhantes e adequados à sensibilidade bacteriana em todos os casos. Essa avaliação poderia ser dispensável, pois vários autores têm constatado a mesma eficácia terapêutica em relação aos diferentes antibióticos utilizados no presente estudo, em relação à meningite bacteriana^{17,20-22}. A partir dessa análise preliminar concluímos que os dois grupos, A e B, eram semelhantes e constituíam casuística adequada para avaliação de eficácia terapêutica da dexametasona.

A possível ação terapêutica favorável da dexametasona na fase aguda da meningite meningocócica foi avaliada sob dois aspectos: melhora de evolução clínica do grupo tratado e redução do número de complicações neurológicas e sistêmicas. Incluímos as complicações sistêmicas na presente avaliação por mostrar-se difícil a discriminação da origem de algumas situações clínicas, como instabilidade circulatória, óbito, alterações respiratórias e outras à medida que a doença meningocócica freqüentemente origina um quadro de sepse¹⁵. Também consideramos que outros aspectos em relação à eficácia da dexametasona poderiam ser avaliados, como a verificação da extensão ou intensidade

das complicações e ainda a quantificação de mediadores de inflamação no líquido^{10,11}. Considerando a dificuldade para quantificação de grau para diferentes complicações, nos limitamos à verificação de freqüência.

A evolução clínica foi semelhante nos dois grupos quando analisados frente à duração da internação e da febre durante a hospitalização, assim como do perfil liquórico evolutivo (ver Tabela 4). Dessas variáveis, o tempo de internação apresenta um viés, pois estava pré-estabelecido um período mínimo de internação (10 dias), que poderia eventualmente dificultar a demonstração de melhora precoce. Porém, os resultados quanto às médias do tempo de internação foram muito semelhantes e não indicam tendência para melhora clínica mais precoce das crianças que utilizaram dexametasona. Ao contrário, foram observados alguns resultados liquóricos piores, com maior pleocitose, no grupo que utilizou a dexametasona, assim como a duração do período febril médio também foi numericamente maior no grupo B, porém não houve comprovação estatística. Alguns autores tinham relatado anteriormente ação favorável do corticoesteróide quanto à evolução dos parâmetros liquóricos na meningite meningocócica¹⁷.

Outra forma de avaliação da eficácia terapêutica da dexametasona foi estimada através da comparação quanto ao número de complicações constatadas durante a internação. Estas não diferiram quanto às freqüências observadas no grupo A (27,27%) e no grupo B (24,24%), nem no percentual de pacientes com complicação, que foi semelhante nos dois grupos. Deve ser ressaltado que a realização do exame tomográfico, necessário para o reconhecimento de várias complicações, abrangeu 81,8% dos casos e que a realização do mesmo nos pacientes restantes poderia, eventualmente, ter reconhecido mais alguns casos complicados. Isso é pouco provável, Packer et al. e Cabral et al. verificaram que os pacientes com alterações à tomografia apresentavam sinais de comprometimento neurológico ao exame clínico^{41,42}. Como foram adotados os mesmos critérios de indicação da tomografia para todos os casos e esta foi realizada com freqüência semelhante nos dois grupos, consideramos adequada a avaliação comparativa quanto ao número de complicações.

A avaliação dos grupos A e B quanto ao tipo de complicações diagnosticadas é limitada pelo reduzido número de casos de cada categoria. Assim, constatamos como outros um predomínio das coleções subdurais e síndromes convulsivas como as mais freqüentes complicações agudas, reconhecidas com freqüência semelhante nos dois grupos comparados^{43,44}. A coleção subdural foi detectada em 11,11% dos pacientes e correspondeu a 36,67% das complicações. Esses dados estão de acordo com a literatura, notadamente se observarmos que as crianças do estudo se concentram nas faixas etárias menores de 1 ano, fase em que a incidência de coleção subdural é maior⁴⁵. As síndromes convulsivas foram a segunda complicação mais freqüente encontrada no estudo, incidindo em 9,09% dos pacientes e correspondendo a 30% de todas as complica-

ções diagnosticadas. De forma similar, Handrick e Wasser relataram a presença de crises convulsivas na fase aguda da meningite meningocócica em 10% dos casos⁴⁶.

As demais complicações neurológicas ocorreram com frequência reduzida e não puderam ser cotejadas individualmente sob aspecto estatístico nos dois grupos comparados. Merece ser considerado em particular o acometimento do nervo vestibulococlear, que é freqüente na meningite bacteriana e não foi constatado na presente casuística na fase aguda da doença. Dodge & Swartz, em estudo prospectivo com utilização de potencial evocado encontraram cerca de 10% de pacientes com déficit auditivo uni ou bilateral em meningites causadas pela *Neisseria meningitidis*⁴⁷. O acometimento auditivo geralmente ocorre durante a fase inicial da infecção meníngea, porém é difícil o diagnóstico em lactentes durante essa fase, sendo pouco reconhecido^{44,47}. Em geral, o diagnóstico é feito semanas ou meses depois da alta hospitalar, por exame audiométrico e do registro de potencial evocado auditivo⁴⁴. Também os pacientes do presente estudo foram acompanhados posteriormente à internação com exames audiométricos, que detectaram 11,29% de casos de disacusia, sendo que desses, 71,43% corresponderam a perdas graves¹⁸. Esses resultados não foram diferentes para os dois grupos porém não foram incluídos no presente estudo por terem sido detectados apenas durante o seguimento ambulatorial das crianças.

As complicações sistêmicas concomitantes à meningite foram poucas, duas no grupo A e seis no grupo B, resultados não discrepantes estatisticamente. Não foi constatada artrite infecciosa ou reacional, descritas com alguma frequência, porém foi diagnosticado no grupo B um caso de miosite de membro inferior, que surgiu no quinto dia de doença e evoluiu sem seqüelas⁴⁸. Foi reconhecido apenas um caso de febre prolongada e outro de febre recorrente, ambos no grupo B. Os pacientes não apresentavam alterações neurológicas, outros focos infecciosos reconhecidos e anomalias ao exame tomográfico. Outros autores referiram que 17% dos seus pacientes com meningite causada por *Neisseria meningitidis* apresentaram febre recorrente ou prolongada³². Esses quadros febris persistentes ou recorrentes podem estar relacionados com a presença de vasculites cerebrais localizadas, não detectadas por exame tomográfico⁴⁹.

Como complicações sistêmicas foram diagnosticados dois casos de púrpura petequeal: uma trombocitopenia transitória no grupo A e uma criança com vasculite no grupo B. A trombocitopenia transitória raramente é descrita na vigência da meningite meningocócica, porém a vasculite cutânea, ao contrário, constitui complicação muito freqüente, notadamente na apresentação dos casos com meningococcemia²¹.

A avaliação global dos dados deste estudo indicam que a utilização de dexametasona como terapêutica adjuvante da meningite meningocócica em crianças não obteve um resultado superior ao uso isolado da antibioticoterapia,

segundo os parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos estabelecidos. Devido à relevância da matéria acreditamos que outros estudos, prospectivos e controlados, irão contribuir para a definitiva elucidação do papel terapêutico da dexametasona na meningite meningocócica da criança.

Referências bibliográficas

1. Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2-versus 4-days regimen. *J Infect Dis* 1994;169:853-8.
2. Kendig EL Jr., Choy SH, Johnson WH. Observations on the effect of cortisone in the treatment of tuberculous meningitis. *Amer Rev Tuberc* 1956;73:99-102.
3. Belsey MA, Hoffpauir CE, Smith MH. Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: the effect of study design in the interpretation of results. *Pediatrics* 1969;44:503-13.
4. Eisenberg HM, Barlow CF, Lorenzo VA. Effect of dexamethasone on altered brain vascular permeability. *Arch Neurol* 1970;23:18-22.
5. Chan PH, Fishman RA. Brain edema: induction in cortical slices by polyunsaturated fatty acids. *Science* 1978;201:358-60.
6. Scheld WM, Quagliarello VJ, Wispelwey B. The potential role of host cytokines in *Haemophilus influenzae* lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier permeability. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:910-1.
7. Tauber MG, Seibl CJ, Hackbarth CJ, Larrick JC, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid and brain edema in experimental *E. Coli meningitis* in rabbits. *J Infect Dis* 1987;156:456-62.
8. De Lemos RA, Haggerty KJ. Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis. A controlled clinical trial. *Pediatrics* 1969;44:30-4.
9. Havens PL, Wendelberger KJ, Hoffman GM, Lee MB, Chusid MJ. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis A meta-analysis of clinical trials. *Am J Dis Child* 1989;143:1051-5.
10. Mustafa MM, Mertsola J, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Risser RC, McCracken GH Jr. Increased endotoxin and interleukin concentrations in cerebrospinal fluid of infants with coliform meningitis and ventriculitis associated with intraventricular gentamicin therapy. *J Infect Dis* 1989;160:891-5.
11. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood D. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993;342:457-61.
12. Lebel MH, Freji GJ, Syrogianopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
13. Lebel MH, McCracken GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989;83:161-7.
14. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1525-31.

15. American Academy of Pediatrics - Committee on Infectious Diseases. Terapia com dexametasona para meningite bacteriana em lactentes e crianças. In: Peter G, ed. *Red Book - Doenças infecciosas em pediatria*. 21ª ed. São Paulo: Panamericana, 1990: 431-4.
16. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:848-51.
17. Baldy JLS, Passos JN. Dexametasona no tratamento da meningite meningocócica. *Rev Paul Med* 1986;104:61-5.
18. Casella EB. Sequências de Meningite Meningocócica em Crianças: análise crítica do uso da dexametasona. São Paulo, 1994. 205p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
19. Lefèvre AFB. Exame neurológico evolutivo. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1977.
20. McCracken GH Jr, Klein JO, Feigin RD. Consensus report: antimicrobial therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:501-5.
21. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:785-814.
22. Klein NJ, Heyderman RS, Levin M. Antibiotic choices for meningitis beyond the neonatal period. *Arch Dis Child* 1992;67:157-61.
23. Mustafa MM, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Olsen KD, Magness RR, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor in bacterial meningitis. Clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone-treated patients. *Am J Dis Child* 1990;144:883-7.
24. Waagner DC, Hoyt MJ, Finitzo T, McCracken GH Jr. Administration of dexamethasone before antibiotic therapy in bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;322:141-7.
25. Murray PR, Drew LL, Kobayashi JH. Neisseriaceae. In: *Medical Microbiology*. 2ª ed. London: Wolfe, 1990:85-97.
26. Manual de Normas Técnicas para o Diagnóstico de Meningites Bacterianas. Brasília: Ministério da Saúde, 1986.
27. Herson VV, Todd JK. Prediction of morbidity in *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics* 1977;59:35-9.
28. Turini TL, Baldy JLS, Passos JN, Takata PK. Fatores prognósticos de doença meningocócica: estudo relativo a 254 casos. *Rev Saude Publ (S Paulo)* 1979;13:173-82.
29. Tesoro LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991;145: 218-20.
30. National Center for Health Statistics. Monthly Vital Statistics Report (Suppl) 1976;25:76-1120.
31. Spadea J, Leal MT, Montero S, Banille E. Fiebre: Su significado en la meningitis bacteriana. *Rev Fac Cienc Med Cordoba* 1985;16:14-21.
32. Daoud AS, Zaki M, Al-Saleh QA. Prolonged and secondary fever in childhood bacterial meningitis. *Eur J Pediatr* 1989;149:114-8.
33. Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 1992:401-28.
34. Hardman JM, Earle KM. Meningococcal infections: a review of 200 fatal cases. *J Neuropath Exp Neurol* 1967;26:119-24.
35. Pomeroy SF, Holmes, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;323:1651-6.
36. Rosemberg NM, Meert K, Marino D, Baker K. Seizures associated with meningitis. *Ped Emerg Care* 1992; 8:67-9.
37. Plum F, Postner JB. The diagnosis of stupor and coma, 3rd ed.. Philadelphia: F A Davis Co, 1986.
38. Mosteller R, Rourke M. *Sturdy statistics*. New York: Ed. Addison-Wesley, 1954.
39. Marguet C, Mallet E. Intérêt de la dexaméthasone au cours des méningites purulentes de l'enfants. A propos d'une étude comparative chez 85 enfants. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:111-7.
40. Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 1996;68:457-67.
41. Packer RJ, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. CT parenchymal abnormalities in bacterial meningitis: clinical significance. *J Computer Assisted Tomography* 1982;6:1064-8.
42. Cabral DA, Flodmark O, Farrell K, Speert DP. Prospective study of computed tomography in acute bacterial meningitis. *J Pediatr* 1987;111:201-5.
43. Bresolin AU. Avaliação neurológica e do líquido cefalorraqueano em crianças com meningite meningocócica do sorogruppo A. *Arq Neuropsiquiatr* 1983;41:342-55.
44. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcome of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12:389-94.
45. Feigin RD, Stechenberg BW, Chang MJ, et al. Prospective evaluation of treatment of *Hemophilus influenzae* meningitis. *J Pediatr* 1976;88:542-8.
46. Handrick W, Wasser ST. Seizures during bacterial meningitis. *Antibiot Chemother* 1992;45:229-53.
47. Dodge PR, Swartz MN. Bacterial meningitis: a review of selected aspects II. Special neurologic problems, postmeningitic complications and clinicopathological correlation. *N Engl J Med* 1965;272:954-1003.
48. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch CH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1987;9:105-10.
49. Lin TY, Nelson JD, McCracken GH Jr. Fever during treatment for bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:319-22.

Endereço para correspondência:

Dr. Bernardo Ejzenberg

Divisão de Pediatria-Hospital Universitário da USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - Cidade Universitária

CEP-05508-900 - São Paulo - SP

Fone: (011) 818-7757 - Fax: (011) 212-8004