



ARTIGO ORIGINAL

Terapêutica de crianças com sepse de apresentação purpúrica com dois esquemas antibióticos

Therapeutic of septic children with purpuric presentation with two antibiotic schedules

Shieh H. Hsin¹, Astrídia M.S.Fontes¹, Albert Bousso², Iracema C.O.F.Fernandes¹, Andréa M.G. Cordeiro¹, Roger S. Miyake¹, José Carlos Fernandes¹, Bernardo Ejzenberg³, Yassuhiko Okay⁴

Resumo

Objetivo: Os autores avaliaram a eficácia terapêutica de dois esquemas antibióticos, ceftriaxona isoladamente e a associação de ampicilina e cloranfenicol, no tratamento de crianças com sepse de apresentação purpúrica.

Métodos: Foi realizado estudo aberto, prospectivo, randomizado, que incluiu crianças com quadro de sepse de apresentação purpúrica tratadas em unidade de terapia intensiva pediátrica no período de abril de 1988 a junho de 1992. Foram incluídos em um dos dois grupos todos os casos com púrpura difusa de duração inferior a uma semana, sem antecedentes de internação recente ou distúrbio hemorrágico. Os pacientes do grupo A receberam ampicilina e cloranfenicol e os do grupo B, ceftriaxona. Foram adotados parâmetros quantitativos para comparação de eficácia dos esquemas antibióticos: sensibilidade das cepas bacterianas isoladas em cultura de sangue e líquido, complicações, procedimentos de terapia intensiva, período de hospitalização, mortalidade e seqüelas.

Resultados: Foram incluídos 19 casos no grupo A e 16 no grupo B, que mostraram homogeneidade sob aspecto clínico-laboratorial. Os parâmetros avaliados não mostraram discrepância quanto à eficácia entre os dois esquemas antimicrobianos testados, à exceção do percentual de complicações verificado durante a internação, que foi superior no grupo que utilizou ampicilina e cloranfenicol. A mortalidade para o conjunto dos pacientes foi de 13,8%, excluídos os desnutridos.

Conclusões: Os autores constataram eficácia clínica semelhante da associação de ampicilina e cloranfenicol em relação ao uso da ceftriaxona na terapêutica da sepse com apresentação purpúrica, como observado previamente. Merece ser ressaltado que o número de complicações detectadas durante a hospitalização foi maior no grupo que recebeu o esquema antibiótico combinado. A reduzida mortalidade da presente casuística pode ser atribuída ao diagnóstico precoce e medidas terapêuticas adotadas na unidade de terapia intensiva pediátrica.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):315-324: púrpura, meningococcemia, sepse, ceftriaxona, ampicilina, cloranfenicol.

Abstract

Objective: The authors evaluate the therapeutic efficacy of two antibiotic schedules, ceftriaxone alone and the combined use of ampicillin and chloramphenicol, in the treatment of septic children with purpuric presentation.

Methods: A randomized open clinical trial was conducted including septic children with purpuric presentation treated at a pediatric intensive care unit from April 1988 to June 1992. All cases with systemic purpura standing for less than a week were included in one of two groups, except for those recently hospitalized or with previous hemorrhagic disturbs. Patients in group A received ampicillin and chloramphenicol and those in group B were given ceftriaxone. Quantitative parameters were adopted to compare the efficacy of the two antibiotic schedules: sensitivity of bacteria isolated at blood and liquor cultures, complications, therapeutic procedures, period of hospitalization, and sequelae.

Results: 19 cases were included in the group A and 16 in group B, both homogenous on clinical-laboratorial aspects. The parameters evaluated did not show different efficacy between the two antimicrobial schedules tested, except for the number of complications observed during hospitalization, which was higher among the children that received ampicillin and chloramphenicol. The overall mortality for the patients treated was 13.8%, excluded the undernourished.

Conclusions: The authors verify similar clinical therapeutic efficacy with the combined use of ampicillin and chloramphenicol or ceftriaxone, as observed previously. It must be pointed that the number of complications detected during hospitalization were higher in the group that received the combined antibiotic schedule. Low mortality in the present study may be attributed to the early diagnosis and therapeutic measures adopted at the pediatric intensive care unit.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):315-324: purpura, meningococcemia, sepsis, ceftriaxone, ampicillin, chloramphenicol.

Introdução

Dentre os casos de sepse bacteriana destacam-se aqueles cujas manifestações clínicas iniciais incluem o quadro purpúrico, pela etiologia, freqüente acometimento do sistema nervoso central e afecção de crianças previamente hígdias^{1,2}. Alguns autores consideram estes casos como

1. Médico Assistente da UTI do Pediátrica Hospital Universitário da USP.

2. Médico-Chefe da UTI Pediátrica do Hospital Universitário da USP.

3. Doutor em Pediatria - Coordenador de Pesquisas e Publicações da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP.

4. Professor Titular de Pediatria - Chefe da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP.

Divisão de Pediatria do Hospital Univ. da Universidade de São Paulo - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Depto. de Pediatria da FMUSP. Esta investigação foi realizada de forma independente, por iniciativa dos autores, e custeada pelo Hospital Univ. da Universidade de São Paulo.

manifestação exclusiva de infecção sistêmica causada pela *Neisseria meningitidis*, que é a etiologia predominante dos quadros de sepse com apresentação purpúrica^{3,4,5}. Nesta circunstância clínica está estabelecida a indicação de hospitalização, realização de exame líquórico e instituição de antibioticoterapia parenteral¹. Apesar dos recursos terapêuticos disponíveis, a mortalidade dos pacientes acometidos é ainda elevada devido ao rápido e intenso agravamento das condições gerais da criança e/ou da infecção meningea^{6,7}. Os estudos relativos ao tratamento da sepse bacteriana com apresentação purpúrica são escassos, embora seja freqüente a abordagem específica das meningococemias e das meningites bacterianas^{3,6,8-11}. Dessa forma, os autores se propuseram a avaliar a eficácia terapêutica e a ocorrência de efeitos colaterais com a utilização de dois esquemas antibióticos no tratamento da sepse bacteriana com apresentação purpúrica. Foram comparadas a utilização de ceftriaxona *versus* a associação de ampicilina e cloranfenicol. Neste estudo foram adotadas simultaneamente, para todas as crianças, um conjunto de medidas de monitoração e terapêutica intensivas padronizadas de suporte clínico.

Métodos

Foi realizado estudo aberto prospectivo que abrangeu todas as crianças atendidas no Serviço de Emergência do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de abril de 1988 a junho de 1994, que preencheram os critérios seletivos. O estudo foi realizado em conformidade com as normas do Conselho de Pesquisa e Ética do Hospital Universitário, e foi obtido consentimento dos pais ou responsáveis.

Seleção da casuística e constituição dos grupos de estudo - Os critérios de inclusão adotados foram a) idade entre 1 mês e 14 anos incompletos; b) duração da sintomatologia por período inferior a 7 dias; c) presença de sufusões hemorrágicas cutâneo-mucosas em 5 pontos, localizados em áreas não contíguas; d) febre relatada ou medida no Serviço; e) alterações sistêmicas compatíveis com o diagnóstico de sepse¹²⁻¹⁴. Os critérios de exclusão foram a) história prévia de sufusões hemorrágicas cutâneo-mucosas; b) distúrbios da coagulação previamente diagnosticados; c) internação hospitalar no mês precedente ao atendimento.

Após a inclusão no estudo, todos os pacientes foram internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Foram registrados os dados de história e exame físico em folhas padronizadas. Os pacientes foram distribuídos por sorteio para inclusão em um dos dois grupos constituídos, A e B. As crianças do grupo A receberam ampicilina na dosagem de 400 mg/kg/dia associada ao cloranfenicol na dosagem de 100 mg/kg/dia, infundidas por via intravenosa em quatro doses diárias. Os pacientes do grupo B receberam ceftriaxona na dosagem de 100 mg/kg/dia, aplicada por via intravenosa em duas doses. A introdução de outros antiimi-

crobianos era prevista nos casos que apresentassem evolução considerada desfavorável, com detecção de novos focos infecciosos e/ou agravamento das condições detectadas à internação. Todos os pacientes dos dois grupos receberam, intravenosamente, dexametasona na dosagem de 0,15 mg/kg a cada seis horas com início meia hora antes ou simultaneamente à primeira dose dos antibióticos^{4,15,16}. A dexametasona foi utilizada durante um período máximo de quatro dias, sendo suspensa antes nos casos em que os resultados líquóricos iniciais apresentassem contagem de leucócitos inferior a 20 células/mm³, assim como cultura e bacterioscopia negativas.

Exames auxiliares - Foram coletados os seguintes exames laboratoriais à internação: hemocultura, urocultura, análise do líquido (quimiocitológico, cultura e bacterioscopia) e exame radiográfico do tórax de todos os pacientes. Os antibiogramas foram realizados pelo método de Kirby-Bauer^{5,8}. Diariamente era coletado sangue para a realização de gasometria arterial, dosagem sérica de sódio, potássio, glicose, uréia, creatinina e coagulograma. À entrada e a cada três dias foi realizada dosagem sérica de cálcio e magnésio. Era realizada radiografia simples do tórax em posição ântero-posterior a cada três dias. Foram realizados, por indicação clínica em cada caso, estes mesmos exames com maior freqüência, assim como outras avaliações laboratoriais e radiológicas.

Monitoração e parâmetros adotados - Todos os pacientes foram controlados continuamente com monitor cardíaco-respiratório, oxímetro de pulso e sondagem vesical. Foi realizada cateterização venosa da veia cava superior para infusão de drogas e monitorização de pressão venosa central, avaliada a cada seis horas. A pressão arterial foi medida por esfigmomanômetro a cada duas horas. Nos pacientes em estado de choque foi instalado catéter arterial para monitoração contínua da pressão.

Definições e parâmetros clínico-laboratoriais foram adotados para o presente protocolo, e estão a seguir descritos¹²⁻¹⁴. Complicação- alteração infecciosa ou não, de reconhecimento posterior à internação, durante o período de permanência hospitalar; seqüela- alteração clínica e/ou laboratorial mantida inalterada por período superior a três meses, após a alta hospitalar; falha terapêutica- agravamento das condições clínicas iniciais e/ou detecção de novos focos infecciosos após 72 horas de internação; desnutrição- peso situado abaixo do percentil 10 na escala do National Center for Health Statistics¹⁷; insuficiência respiratória- pressão parcial de oxigênio inferior a 80 mm/Hg e/ou de gás carbônico superior a 45 mm/Hg, no exame gasométrico arterial em ar ambiente; insuficiência circulatória- tempo de enchimento capilar com medida superior a 5 segundos; choque- manutenção de insuficiência circulatória após infusão endovenosa de 50 ml/kg de solução cristalóide; insuficiência renal significativa- nível sérico de creatinina superior a 2 mg%; alteração significativa do nível de consciência- índice de Glasgow inferior a 13 pontos¹⁸; secreção inapropriada de hormônio anti-diurético (SIHAD)-

nível sérico de sódio menor que 130 mEq/l e osmolaridade sanguínea inferior a 280 mosM^{19,20}; anemia- hemoglobina no sangue inferior a 10 g%; plaquetopenia significativa- contagem sanguínea inferior a 100.000 células/mm³. Alterações iônicas séricas significativas: hiponatremia- sódio inferior a 130mEq/l; hipopotassemia- potássio inferior a 3,5 mEq/l; hipocalcemia- cálcio inferior 7,5 mg%; hipomagnesemia- magnésio inferior a 1,5 mEq/l.

Condutas adotadas para suporte anti-infeccioso, hemodinâmico, respiratório, e manutenção dos componentes hidroeletrólíticos e sanguíneos. Além do esquema antimicrobiano inicial, foram acrescentados novos produtos nos casos de falha terapêutica (ver monitoração e parâmetros adotados), segundo parecer clínico individualizado para cada paciente. Todas as crianças internadas receberam soro de manutenção com composição de 8 g de glicose, 30 mEq de sódio e 2,5 mEq de potássio, por litro. O volume infundido foi calculado em 100 ml para cada 100 Kcal metabolizadas/dia. Após o segundo dia de internação, as crianças que não estavam ingerindo um mínimo de 50% das calorias estimadas como necessárias à condição metabólica do quadro infeccioso passavam a receber nutrição parenteral completa; exceto nas crianças em insuficiência circulatória^{3,12}. Estavam previstas correções iônicas rápidas para pacientes com níveis séricos de potássio inferior a 3 mEq/l; sódio inferior a 120 mEq/l e cálcio inferior a 7 mg%.

O suporte ventilatório com respirador foi instituído nos pacientes com insuficiência respiratória, choque, ou alteração significativa do nível de consciência^{5,12}. Foi utilizado respirador mecânico de fluxo constante limitado a pressão. O suporte hemodinâmico das crianças com insuficiência circulatória foi iniciado com soro fisiológico. Com o mesmo objetivo, foram também utilizadas sequencialmente soluções colóides e drogas inotrópicas- dopamina e dobutamina, por via venosa. Estes procedimentos utilizaram como parâmetros o tempo de enchimento capilar, pressão venosa central, pressão arterial e débito urinário^{5,12}. O suporte do nível sanguíneo de hemoglobina e dos componentes da coagulação foi realizado com diferentes produtos. Nas crianças com hemoglobina inferior a 10 g/dl era feita transfusão de concentrado de hemáceas no volume de 15 ml/kg até atingir este nível, repetindo-se o procedimento a cada 12 horas, caso necessário. Nos pacientes com contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³ e sangramento ativo era feita reposição com concentrado de plaquetas na quantidade de 6 UI/m² de superfície corpórea a cada 24 horas, durante o período de manutenção dos parâmetros indicativos. Nas crianças que apresentavam tempo de protrombina inferior a 70% de atividade era ministrada vitamina K1 na dosagem de 5 mg/dia durante 3 dias. Nestes casos, se houvesse ampliação do quadro purpúrico-hemorrágico, era infundido adicionalmente plasma fresco, no volume de 15 ml/kg/dia.

Critérios para a avaliação da eficácia terapêutica dos dois esquemas antimicrobianos utilizados- foi avaliada inicialmente a homogeneidade dos dois grupos que compu-

seram a casuística quanto a parâmetros clínicos e laboratoriais, listados nas Tabelas 1 e 2. Foi cotejada a sensibilidade das cepas bacterianas isoladas em cada grupo frente às drogas antibióticas utilizadas. Para a comparação de eficácia dos dois esquemas antibióticos foram utilizados parâmetros clínicos e laboratoriais, apresentados na Tabela 4, assim como foi avaliado o número de procedimentos terapêuticos realizados, listados na Tabela 3^{19,20}.

Análise estatística- a comparação entre as variáveis não contínuas dos dois grupos foi feita com o teste exato de Fisher e teste do Qui-quadrado, enquanto as comparações das variáveis contínuas foram realizadas com o teste t e o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valores aberrantes foram pesquisados usando a técnica *boxplot*; reavaliações de resultados foram realizadas nos casos positivos. Foram considerados significantes os resultados com valor de p menor que 0,05. Toda análise estatística foi feita com o programa EPI Info 6.02.

Resultados

O estudo abrangeu o período de internação de todos os casos e o seguimento ambulatorial por um período mínimo de 6 meses, para verificação de complicações tardias e seqüelas^{23,24}. Trinta e cinco crianças preencheram os critérios seletivos, sendo incluídas 19 no grupo A e 16 no grupo B. Os dados referentes à caracterização clínica dos dois grupos de pacientes à internação foram comparados para verificação de homogeneidade, estando contidos na Tabela 1.

Não foram verificadas diferenças entre os grupos A e B, segundo os parâmetros avaliados. Apesar da distribuição etária mostrar pequena tendência do grupo A em apresentar idade média inferior em relação ao grupo B, não houve significância estatística (p=0,19). Foi constatado nesse grupo um valor aberrante, idade de 162 meses, que distorceu a média do grupo B, para cima. Recalculado, sem este dado, o p=0,46 mostra a homogeneidade etária entre os grupos. Constatamos uma elevada idade média, nos dois grupos, para pacientes com sepse bacteriana, sendo que apenas 31,5% do total de pacientes eram lactentes. A distribuição casual de cinco pacientes desnutridos para o grupo A e apenas um para o grupo B não mostrou significância estatística, embora possa influir na frequência de eventos associados, como óbitos e complicações, o que levamos em conta na análise dos resultados²⁵. Observando os dados referentes à duração da história, constata-se que os pacientes apresentavam patologia de rápida evolução, com mediana de um dia. Os casos com mais de 1 dia de história foram quatro no grupo A e cinco no grupo B. Havia acometimento de dois órgãos, em média, já no momento do atendimento inicial. Metade das crianças estava em estado de choque, e, na sua maioria, apresentavam sinais de acometimento do sistema nervoso central.

Tabela 1 - Caracterização clínica dos pacientes dos grupos A e B à internação

	Grupo A	Grupo B	Total	p
Número de casos	19	16	35	
Sexo - masculino:feminino	10:9	8:8	18:17	0,87
Idade (meses)	46 <35> [3-127]	62 <54,5> [5-162]	54 <45> [3-162]	0,19
Desnutrição	5 (26,3%)	1 (6,2%)	6 (17,1%)	0,18
Dias de doença pré- internação	<1>	<1>	<1>	0,65
Uso de antimicrobiano na semana precedente à internação	5 (26,7%) Cotrimoxazol 2 dias Ampicilina 1 dia Amoxicilina 3 dias Benzilpenicilina 1 dia	3 (18,7%) Cotrimoxazol 7 dias Ampicilina 7 dias Benzilpenicilina 1 dia	8 (22,8%)	0,70
Manifestações patológicas na semana precedente	2 Otites	1 Diarréia Aguda	3	1,00
Número médio de órgãos acometidos/criança	2,3	2,0	2,1	0,73
Púrpura generalizada ⁺	8 (42,1)	10 (62,5%)	18 (51,4%)	0,22
Índice de Glasgow inferior a 13	11 (57,8%)	7 (43,7%)	18 (51,4%)	0,40
Choque	10 (52,6%)	7 (43,7%)	17 (48,5%)	0,60
Sinais meníngeos presentes	15 (78,9%)	13 (81,2%)	28 (80,0%)	1,00

* - Significativo (p < 0,05)
[] - intervalo de variação

< > - mediana
+ Visualização de múltiplas sufusões hemorrágicas com distribuição sistêmica

Foram também avaliados, comparativamente, parâmetros laboratoriais para avaliação de homogeneidade dos dois grupos constituídos. Os dados referentes ao perfil liquórico e hemático, obtido à internação, foram cotejados nos grupos A e B, e estão contidos na Tabela 2.

Foi constatada homogeneidade dos dois grupos quanto aos parâmetros avaliados nos exames sanguíneos e liquóricos iniciais. Observa-se para o conjunto dos pacientes 11 casos (31,4%) com celularidade liquórica menor que 20 células/mm³, e no leucograma uma contagem inferior a 10.000 células/mm³ em 15 pacientes (42,8%). Alterações de fatores da coagulação ocorreram em 15 crianças (42,8%), sendo que em 6 destas também havia plaquetopenia significativa, pelos critérios adotados. Hiponatremia e hipocalcemia foram observadas com alguma freqüência, e a insuficiência renal ocorreu em poucos casos.

O isolamento e identificação de agentes etiológicos bacterianos foi obtido com os materiais coletados à internação, na cultura do líquido em 25 casos, na hemocultura em 3 crianças, e nos dois materiais em um paciente. Estes resultados totalizaram 29 isolamentos entre os 35 casos (82,8%), confirmando a suposição clínica de infecção bacteriana sistêmica. Nos dois grupos, A e B, foram iden-

tificados, respectivamente: *Neisseria meningitidis* - 14 e 11 casos; *Haemophilus influenzae* - 2 e 1; *Streptococcus pyogenes* - 1 e 0; sem isolamento - 2 e 4 casos. A *Neisseria meningitidis* foi encontrada em 71% de todos os casos e em 86,2% dos pacientes com identificação causal. Todas as bactérias foram submetidas ao antibiograma e mostraram sensibilidade ao cloranfenicol, ampicilina e ceftriaxona.

Os procedimentos terapêuticos realizados durante a internação para os dois grupos estão contidos na Tabela 3.

Não houve diferença significativa entre as crianças dos grupos A e B em relação ao percentual de casos em que foram realizados procedimentos terapêuticos. Para o conjunto dos pacientes, a ventilação mecânica foi realizada em metade dos casos, assim como a utilização de drogas vasoativas. A administração de cristalóides foi realizada na maior parte das crianças, determinada pela elevada freqüência de distúrbios circulatórios. Os níveis reduzidos de sódio, potássio e cálcio constatados em alguns pacientes não atingiram os valores pré-estabelecidos para correção rápida.

A cateterização venosa central foi mantida durante 1 a 9 dias, com média de 3,3 +/- 1,6 dias, segundo a necessidade de cada paciente. No grupo A esta cateterização foi

Tabela 2 - Resultados de exames hematimétricos e líquóricos coletados à internação

	Grupo A	Grupo B	Total	p
Leucócitos no líquor (cél/mm ³)	2 - 15.360	3 - 25.260	2 - 25.260	p
≤ 20	6	5	11	0,98
entre 20 e 250	5	4	9	1,00
entre 250 e 1000	0	0	0	-
> 1000	2 - 15.360	7	15	0,92
Leucócitos no sangue (cél/mm ³)				
< 5.000	2	4	6	0,37
5.000 - 10.000	6	3	9	0,46
10.000 - 20.000	7	6	13	0,96
> 20.000	4	3	7	1,00
Plaquetas (cél/mm ³)				
< 150.000 e > 100.000	6	4	10	0,72
> 50.000 e < 100.000	0	0	0	-
< 50.000	4	2	6	0,66
Tempo de Protrombina				
entre 50 e 70%	2	5	7	0,20
inferior a 50%	4	4	8	1,00
Creatinina Sérica (mg/dl)				
> 1	2	3	5	0,64
Pressão parcial de O ₂ arterial (mmHg)		3	5	0,64
< 80	2			
Pressão arterial de CO ₂ arterial (mmHg)		0	0	-
> 45	0	2	5	1,00
< 20	3			
Sódio sérico (mEq/l)				
> 145	0	0	0	-
> 130 e < 135	8	3	11	0,13
< 130	1	2	3	0,58
Potássio sérico (mEq/l)				
> 5	1	0	1	1,00
< 3,5	3	4	7	0,67
Cálcio sérico (mEq/l)				
< 9,0	4	8	12	0,16
pH sérico				
< 7,35	6	6	12	0,71
> 7,45	1	0	1	1,00

* = Significativo (p < 0,05)

utilizada em média por 3,7+/- 1,7 dias, e no grupo B por 3,3+/- 1,1 dias, resultado não discrepante.

Os resultados relativos aos aspectos clínicos evolutivos utilizados como parâmetros de avaliação para os dois grupos, A e B, são apresentados na Tabela 4.

Observa-se que os parâmetros avaliados não mostraram diferença significativa entre os grupos A e B, exceto para a

somatória do número de complicações verificadas durante a internação. Em duas crianças do grupo A foi detectada broncopneumonia no 5º e 6º dias de hospitalização, caracterizando falha terapêutica pelos critérios previamente estabelecidos. Para o conjunto das crianças a mortalidade foi de 22,8% e ocorreu precocemente, no primeiro dia de internação; os sobreviventes ficaram internados em média

Tabela 3 - Procedimentos terapêuticos realizados durante a internação na unidade de terapia intensiva pediátrica nos pacientes dos grupos A e B

Procedimentos	Grupo A	Grupo B	Total	p
Ventilação mecânica	10 (52,6%)	7 (43,7%)	17 (48%)	0,60
Infusão de cristalóides ⁺	16 (84,2%)	11 (68,7%)	27 (77,1%)	0,42
Uso de dopamina	6 (31,5%)	5 (31,2%)	11 (31,4%)	0,98
Uso de dobutamina	10 (52,6%)	7 (43,7%)	17 (48,6%)	0,60
Exsangüíneo transfusão	1 (5,3%)	0	1 (2,8%)	1,00
Correção de sódio	0	0	0	-
Correção de potássio	0	0	0	-
Correção de hemoglobina	6 (31,5%)	5 (26,3%)	11 (31,4%)	0,98
Transfusão de plasma	2 (10,5%)	2 (12,5%)	4 (11,4%)	1,00
Correção de cálcio	0	0	0	-
Diálise peritoneal	0	0	0	-
Transfusão de concentrado de plaquetas	2 (10,6%)	1 (6,2%)	3 (8,6%)	1,00

+ - expansão

* = Significativo ($p < 0,05$)

por 14 dias. Destas, duas eram crianças com tempo de história de 2 e 3 dias, dos grupos A e B, respectivamente, que evoluíram para óbito, em proporção não diversa do conjunto da casuística.

Discussão

1-Perfil da casuística -A gravidade dos casos é constatável através da observação do perfil clínico e laboratorial, explicitado nas Tabelas 1 e 2, e reflete os critérios seletivos empregados. Na classificação adotada pelo consenso de 1992, os casos são categorizados como sepse grave; e a resposta à fluidoterapia indica que cerca da metade dos pacientes estava em estado de choque séptico¹⁴. O índice prognóstico de Nicklasson à internação, para todas as crianças, foi em média de 2,1 fatores por paciente (ver Tabela 1), antevendo elevado risco de mortalidade para o grupo, como verificado²⁶. Diferentemente de outros autores, não limitamos a casuística aos casos em que fosse isolada a *Neisseria meningitidis*^{6,9,10}. Também, não limitamos os casos àqueles em que fosse detectada meningite^{27,28}. Objetivamos desta forma aproximar as condições do estudo à realidade dos Serviços de Urgência, onde a etiologia dos quadros purpúricos e a ocorrência de meningite freqüentemente não é conhecida no momento do atendimento inicial, até o processamento da hemocultura e do exame líquórico²⁹. A importância destes aspectos seletivos da casuística, em relação à terapêutica, advém da possível especificidade do tratamento da meningite bacteriana (como a corticoterapia), e da eventual resistência antibiótica de bactérias. Algumas cepas de *Haemophilus influenzae* são resistentes à ampicilina e, mais raramente, ao cloranfenicol²⁷⁻²⁹. Isto não foi constatado com as três cepas de

Haemophilus influenzae que isolamos, sensíveis a esses antimicrobianos. Ainda assim, a comparação de resultados entre os vários estudos de meningococcemia e a presente casuística pode ser feita, visto que as infecções sistêmicas que avaliamos foram causadas, na sua ampla maioria, pela *Neisseria meningitidis*, como também constatamos meningite na maior parte dos casos^{1,3,6,8-11}. Outro aspecto peculiar da presente casuística é a inclusão de crianças desnutridas-6/35, aspecto incomum na literatura pertinente, visto que a maior parte dos relatos tem procedência de países desenvolvidos^{1,3,6,8-11}. A presença de desnutridos na casuística ensejou análises relativas à homogeneidade dos dois grupos estudados, assim como da evolução dos casos tratados.

2-Avaliação da homogeneidade dos grupos comparados. Na avaliação dos dois grupos da presente casuística foi constatada homogeneidade clínico-laboratorial (ver Tabelas 1 e 2), porém, cinco dos seis desnutridos pertenciam ao grupo A. Esta distribuição assimétrica, embora não diversa sob aspecto estatístico, deve ser considerada, visto que estes pacientes podem apresentar pior evolução quando acometidos por infecções graves^{13,14,24}. De fato, quando analisado o conjunto dos pacientes do presente estudo, constata-se que faleceram 4 dos 6 desnutridos, enquanto foram a óbito o mesmo número de crianças entre os 29 pacientes eutróficos, resultado significativo. Este aspecto da casuística foi levado em consideração, pois poderia propiciar a ocorrência de piores resultados quanto à evolução dos casos do grupo A, não relacionados à eficácia terapêutica dos antimicrobianos utilizados.

3-Avaliação da eficácia comparativa da ceftriaxona versus ampicilina associada ao cloranfenicol. A completa sensibilidade antibiótica das cepas bacterianas nos testes in

Tabela 4 - Evolução dos pacientes dos grupos A e B na unidade de terapia intensiva pediátrica: período de internação, mortalidade, complicações e seqüelas

Parâmetro clínico	Grupo A	Grupo B	Total	p
Tempo de internação (dias) (1 a 70)	11 +/- 7,1 <11>	11,9 +/- 16,2 <8>	11,1 +/- 12 <10>	0,83
Dia do Óbito 1º dia	4 (21,1%)	4 (25%)	8 (23%)	1,00
após o 1º dia	0	0	0	-
Sobrevida	15 (78,9%)	12 (75,0%)	27 (77,0%)	1,00
Sobrevida/estado nutricional				
eutróficos ⁺ (a)	13 (92,8%)	12 (80,0%)	25 (86,2%)	0,72
desnutridos ⁺ (b)	2 (40%)	0	2 (33,3%)	0,48
Tempo de internação dos sobreviventes (dias)	13,5	14,6	14,0	0,74
Falha terapêutica	2 (10,5%)	0	2 (5,7%)	0,48
Complicações	14	7	21	*0,04
Pulmonares	2 broncopneumonias 1 pulmão de choque	-	3	0,23
Cardíacas	1 miocardite	1 taquiarritmia	2	1,00
Articulares	2 artrites	1 artrite	3	1,00
Neurológicas	2 paresias motoras temporárias 1 coleção subdural	2 convulsões	5	1,00
Renais	2 insuficiência renal aguda	-	2	0,48
Gastrointestinais	2 diarreias agudas 1 hemorragia digestiva	1 diarreia aguda	4	0,60
Vasculares	-	2 vasculites	2	0,18
Seqüelas	2	3	3	0,62
Neurológicas	2 hipoacusias	1 convulsão crônica 1 atraso de fala	4	
Outras	-	1 amputação de membros	1	

* - Significativo (p<0,05)

< > - mediana

* A comparação de mortalidade entre eutróficos (a) e desnutridos (b) foi discrepante ao nível de p < 0,03 (p=0,016)

vitro indica, a princípio, que os dois esquemas terapêuticos eram adequados para o manejo dos quadros de sepse purpúrica²². Porém, realizamos avaliações procurando verificar, através de parâmetros clínicos e laboratoriais, a eficácia dos dois esquemas antimicrobianos, assim como detectar complicações e efeitos colaterais a eles relacionados. Estes resultados foram semelhantes, quando comparados os índices de sobrevida, tempo de internação e seqüelas

dos dois grupos (ver Tabela 4), mesmo quando são excluídos da análise os pacientes desnutridos.

Outras avaliações comparativas dos dois esquemas antimicrobianos foram feitas de forma indireta^{22,27,30,31}. Neste sentido, computamos em cada grupo os procedimentos terapêuticos realizados durante a internação, na suposição de que uma terapêutica mais eficaz pudesse implicar em menor número de procedimentos (ver Tabela 3). Sob

este prisma, não foi constatada diferença entre os grupos A e B. Também, foi realizada comparação através do número de complicações diagnosticadas durante a hospitalização, nas crianças que sobreviveram (ver Tabela 4). Foi constatado, no grupo A, que recebeu ampicilina associada ao cloranfenicol, um maior número de complicações durante o tratamento em relação ao grupo B, que utilizou ceftriaxona. Resultado similar foi observado previamente para outra cefalosporina de 3ª geração e poderia ser indicativo da superioridade terapêutica da ceftriaxona nas condições utilizadas^{30,31}. Especificamente com relação à utilização da ceftriaxona, os relatos anteriores mostram uma tendência para detecção de um número menor de complicações, mas os resultados não mostraram significância estatística^{22,27,28,32,33}. Para o presente estudo, vários aspectos devem ser ressaltados em relação à discrepância constatada, que são analisados a seguir.

Existe a possibilidade dos antibióticos utilizados estarem diretamente implicados com algumas das complicações observadas, particularmente a diarreia e hemorragia digestiva^{22,27,30}. Porém, em sua maior parte, as complicações verificadas nos dois grupos não são reconhecidas como efeitos colaterais decorrentes da ação direta dos antibióticos utilizados (ver Tabela 4)²⁸. Um outro aspecto que permitiria associar antibioticoterapia e complicações está relacionado à diferente eficácia dos fármacos quanto à velocidade de neutralização dos agentes infecciosos e suas toxinas no organismo. Quanto a este aspecto, são semelhantes os resultados comparativos envolvendo os antibióticos utilizados e a depuração da *Neisseria meningitidis*, agente que constituiu a etiologia da maior parte dos quadros^{27,33,34}. Portanto, esta hipótese parece não justificar a diferença observada entre os grupos A e B.

Ainda em relação à diferença no percentual de complicações constatado nos dois grupos, deve ser considerada a distribuição assimétrica dos pacientes desnutridos. O grupo A, com um maior número de crianças desnutridas do que o grupo B, poderia ensejar maior possibilidade para ocorrência de complicações entre os sobreviventes deste grupo¹²⁻¹⁴. De fato, entre os dois desnutridos sobreviventes do grupo A foram constatadas complicações, enquanto isto não ocorreu no grupo B, em que o único desnutrido faleceu. Quando excluímos estes pacientes desnutridos, o número de complicações reconhecidas em cada grupo tem distribuição não discrepante ao nível de 0,05, embora a tendência se mantenha ($p=0,063$).

Em suma, a diferença de eficácia observada com a utilização dos dois esquemas antimicrobianos, avaliada pelo parâmetro frequência de complicações, deve ser registrada, porém com cautela, pois pode ter sido casual. Consideramos preponderantes os resultados relativos aos outros parâmetros utilizados, que mostraram eficácia semelhante dos dois esquemas terapêuticos^{22,27,28,32}.

Vários autores, em estudos assemelhados, avaliaram o tratamento das meningococcemias e da meningite causada por *Neisseria meningitidis* com diferentes esquemas anti-

bióticos. Foram testados a penicilina cristalina, ampicilina, cloranfenicol, cefalosporinas de terceira geração, inclusive a clássica associação de ampicilina e cloranfenicol, que utilizamos neste estudo^{1,5,6,9,22,27,28,30,32-35}. Não foram observadas diferenças quanto à mortalidade, período de internação e sensibilidade antibiótica, fazendo esperar para o presente protocolo um resultado similar, como verificamos.

4- *O resultado terapêutico para o conjunto dos pacientes.* Analisados o percentual de complicações -21 em 35 casos, e o tempo médio de internação- 14 dias, os resultados da presente casuística são semelhantes aos relatos anteriores para o mesmo tipo de paciente^{2,5,23}. A mortalidade foi de 22,8% dos casos, sendo apenas 13,8% entre as crianças eutróficas ($p<0,03$). Outros autores, avaliando quadros semelhantes aos do presente estudo, tiveram mortalidade de 18 a 53 % nas suas casuísticas^{5-7,25}. Desta forma, consideramos satisfatórios os resultados terapêuticos obtidos nos dois grupos. Creditamos estes resultados ao diagnóstico precoce e imediato início das medidas de suporte clínico padronizado, realizado por equipe especializada em unidade de terapia intensiva pediátrica^{12-14,25}. Como se verifica na Tabela 1, a mediana de duração da história foi de apenas um dia, sendo os pacientes rapidamente reconhecidos como graves e imediatamente internados^{21,27}. Ainda assim, alguns casos de sepse bacteriana com apresentação purpúrica foram a óbito, precocemente, como já observado em outros relatos^{1,2,21,36}. Todos os nossos casos fatais ocorreram nas primeiras 24 horas de internação, indicando agudo e intenso acometimento sistêmico. A utilização de corticosteroide, que fizemos em todos os pacientes à internação, teve por objetivo melhorar estas complicações agudas, assim como as seqüelas das infecções meningéas, que acometiam a maior parte dos casos^{1,37}. Porém a indicação de corticoterapia nas meningites causadas pela *Neisseria meningitidis* é ainda controversa quanto à sua eficácia^{16,25,37}. O percentual e o tipo de seqüelas observadas (ver Tabela 4) são quantitativa e qualitativamente semelhantes aos relatos prévios para meningites meningocócicas^{23,24,37}. Também mantivemos atenção para a ocorrência de depressão medular no grupo A, durante o seguimento ambulatorial, mas este aspecto previamente reconhecido não foi observado em nenhum caso^{27,32,35}.

A nosso ver, os resultados obtidos estão relacionados à abordagem sistematizada adotada na unidade de terapia intensiva, onde foram realizados procedimentos de monitoração e terapêutica adequados à gravidade e peculiaridade dos casos de sepse purpúrica. Os parâmetros e procedimentos utilizados para suporte clínico no presente estudo (ver Tabela 3) são aqueles habitualmente recomendados na literatura pertinente^{5,12-14}. Outros possíveis fatores favoráveis para intervenção terapêutica poderiam ser eventualmente implementados para melhora dos resultados. Neste campo situam-se medidas de suporte imunitário que temos utilizado em algumas crianças, como o fator estimulador de granulócitos, plasmaferese e leucoferese, inacessíveis em

nosso serviço no período da realização da pesquisa^{1,5,38}. No mesmo sentido, alguns autores têm utilizado respiradores artificiais com pressão de suporte e acoplados a microprocessador, como também oxigenação por membrana extracorpórea, em casos selecionados³⁹⁻⁴¹.

Os autores concluem que os dois esquemas terapêuticos utilizados foram semelhantes quanto à eficácia, considerados os índices de sobrevivência, número de seqüelas, número de procedimentos terapêuticos utilizados durante a internação e o período de hospitalização. Foi constatado um maior número de complicações, durante a internação, no grupo que utilizou ampicilina e cloranfenicol, aspecto aceito com reservas pelos investigadores. Frente à gravidade dos casos e a reduzida mortalidade constatada, pode ser considerada favorável a terapêutica precoce e padronizada adotada por equipe de unidade de terapia intensiva pediátrica.

Referências bibliográficas

- Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967-79.
- McManus ML, Churchwell KB. Coagulopathy as a predictor of outcome in meningococcal sepsis and the systemic inflammatory response syndrome with purpura. *Crit Care Med* 1993; 21:706-11.
- Hoffman TA. Meningococemia. In: Bell WE, McCormick WF, eds. *Neurologic Infections in Children*. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 1981. p.1200-2.
- Leclerc F, Buescart R, Gullois B. Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Int Care Med* 1985; 11: 140-3.
- Kennedy NJ, Duncan AW. Acute meningococcaemia: recent advances in management (with particular reference to children) - Review. *Anaesth Intens Care* 1996; 24:197-216.
- Hardman JM, Earle KM. Meningococcal infections: a review of 200 fatal cases. *J Neuropath Exp Neurol* 1967; 26:119-23.
- Andersen BM. Mortality in meningococcal infections. *Scand J Infect Dis* 1978; 10:277-82.
- Centers for Disease Control. Bacterial meningitis and meningococemia. *Morbid Mortal Weekly Rep* 1993; 28:277.
- Wong VK, Hitchcock WWH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:224-7.
- Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac - CVE. A doença meningocócica. Documento Técnico. São Paulo: Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo; 1989.
- Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac - CVE. A doença meningocócica. Documento Técnico. São Paulo: Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo; 1990.
- Ayres RA: SCCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1985; 13:864-66.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- Bohm CJ, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
- Syrogianopulos G, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH Jr. Dexamethasone in the treatment of experimental Haemophilus influenzae type b meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155:213-9.
- Osmo AA. Estudo clínico da evolução da fase aguda da meningite meningocócica em crianças, com e sem tratamento coadjuvante com dexametasona. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo: 1996. 205p
- National Center for Health Statistics. NCHS Growth Charts, 1976. *Monthly Vital Stat Rep (Suppl)* 1976; 25: 1-21.
- Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-4.
- Kaplan S, Feigin R. Syndromes of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children. *Adv Pediatr* 1980; 27:247-74.
- Menon R, Sharma V, Siddiqui H. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in children with meningococcal meningitis. *Indian J Med Res* 1983; 77:373-6.
- Dodge PR. Sequelae of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:618-20.
- Congenit BL. Comparison of ceftriaxone and traditional therapy of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:40-4.
- Edwards KM, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 1981; 99:540-5.
- Jadavji T, Biggar WD, Gold R, Prober CG. Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days. *Pediatrics* 1986; 78:21-5.
- Casella EB. Seqüelas de Meningite Meningocócica em Crianças: análise crítica do uso da dexametasona. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo: 1994. 208p.
- Niklasson PM, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1971; 3:17-25.
- Bryan JP, Rocha H, Silva HR, Taveres A, Sande MA, Scheld WM. Comparison of ceftriaxone and ampicillin plus chloramphenicol for the therapy of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 361-8.
- Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomized comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989; 278:1281-7.
- Friedman AD, Fleisher GR. Unsuspected meningococemia treated with orally administered amoxicillin. *Ped Infect Dis* 1982; 1:38-40.
- Lapointe JR, Beliveau C, Chicoimet L, Jones JH. A comparison of ampicillin - cefotaxime and ampicillin - chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: an experience in fifty five patients. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 167-80.
- Kabani A, Jadavji T. Sequelae of acute bacterial meningitis in children. *Antibiot Chemother* 1992; 45:209-17.
- Jacobs RF, Wella TG, Steele RW, Yamauchi T. A prospective randomized comparison for cefotaxime vs ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *J Pediatr* 1985; 107:129-33.

33. Del Rio M, Chrame D, Shelton S, McCracken jr GH, Nelson JD. Ceftriaxone versus ampicillin and chloranphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet* 1983; 278:1241-5.
34. Steele RW, Bradsher RW. Comparison of ceftriaxone with standard therapy for bacterial meningitis. *J Pediatr* 1983; 103:138-41.
35. Shann F, Barker J, Poore P. Chloranphenicol alone versus chloranphenicol plus penicillin for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1985; 2:681-4.
36. Shneerson JM, Fawcett IW. The complications and management of meningococcal meningitis. *Intens Care Med* 1979; 5:5-9.
37. Pomeroy SF, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323:1651-6.
38. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO. Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leukopheresis or with blood exchange. *Br Med J* 1984; 288:439-41.
39. McIntyre NR. Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986; 89: 677-83.
40. Brochard L, Harf A, Lorino H. Inspiratory pressure suport prevents diafragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:513-21.
41. Champion MP, Murdoch I, Sajjanhart T, Marsh MJ. Extracorporeal membrane oxygenation in refractory shock in fulminant meningococcaemia. *Lancet* 1996; 347:201-2.

Endereço para correspondência:

Dr. Albert Bousso

Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - Cidade Universitária

CEP 05508-900 - São Paulo - SP

Telefax: (011) 212.8004 - Fone: (011) 818.7757