



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM  
MEDICINA**

**RAQUEL DOS SANTOS GONÇALVES**

***CLÍNICA E LABORATÓRIO NA MENINGITE AGUDA  
EM PEDIATRIA - QUE UTILIDADE NO DIAGNÓSTICO  
ETIOLÓGICO?***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DR.<sup>a</sup> CÂNDIDA SOFIA FERNANDES CANCELINHA  
PROF.<sup>a</sup> DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA**

**OUTUBRO/2015**

**Clínica e laboratório na meningite aguda em Pediatria – que  
utilidade no diagnóstico etiológico?**

**Raquel dos Santos Gonçalves<sup>1</sup>**

**Cândida Sofia Fernandes Cancelinha<sup>2</sup>**

**Guiomar Gonçalves Oliveira<sup>3,4</sup>**

**1. Mestrado Integrado em Medicina - Faculdade de Medicina, Universidade de  
Coimbra, Portugal**

**2. Serviço de Pediatria Médica – Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra, Portugal**

**3. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal**

**4. Centro de Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar  
e Universitário de Coimbra, Portugal**

**Endereço de e-mail: raquel.santos.goncalves@gmail.com**

## Índice

Resumo .....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e métodos.....	10
Resultados.....	12
Discussão.....	17
Conclusão .....	23
Agradecimentos.....	24
Bibliografia.....	25

## Resumo

**Introdução:** A meningite bacteriana é causa de elevada morbidade e mortalidade, pelo que é importante o diagnóstico correto, não só para instituir antibioterapia mas também para evitar tratamento desnecessário em caso de meningite vírica. Neste estudo estabeleceram-se parâmetros clínicos e laboratoriais, com respetivos valores de *cut-off*, sensibilidade e especificidade, que ajudam a diferenciar meningite bacteriana de vírica.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de crianças/adolescentes, admitidos num Hospital Pediátrico do Grupo III, entre 1 de Janeiro de 2005 e 30 de Junho de 2015, com diagnóstico de meningite aguda e identificação de agente etiológico. Foram excluídos os doentes com punção lombar traumática, análise citoquímica incompleta do líquido cefalorraquidiano, imunodeficiência, derivação ventrículo-peritoneal e imunossupressão ou antibioterapia nas duas semanas anteriores à realização da punção lombar. Efetuou-se a análise dos dados com o programa IBM SPSS *Statistics*, versão 22 (nível de significância 5%). Nas variáveis qualitativas foi usado o teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e nas quantitativas o teste de *Mann-Whitney*. Nas variáveis com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de meningite analisou-se a área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar a utilidade clínica.

**Resultados:** Incluíram-se 41 doentes, 22 dos quais com meningite bacteriana (54%) e 19 com meningite vírica (46%). A mediana de idades foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) na meningite bacteriana (2,5 anos) do que na vírica (6,9 anos). Clinicamente, na meningite bacteriana predominou a presença de febre  $\geq 39^\circ\text{C}$  ( $p = 0,033$ ), convulsões e/ou alteração do estado de consciência ( $p = 0,003$ ) e exantema purpúrico ( $p < 0,001$ ), enquanto na meningite vírica foi mais frequente a presença de cefaleia ( $p < 0,001$ ) e rigidez da nuca ( $p < 0,001$ ). Analiticamente, na meningite bacteriana os valores de proteinorráquia ( $p = 0,001$ ) e de proteína

C-reativa plasmática (pCr) ( $p < 0,001$ ) foram significativamente superiores, enquanto que os valores de glicorráquia ( $p = 0,008$ ) e a relação glicorráquia/glicémia ( $p = 0,019$ ) foram significativamente menores. A pCr foi o único parâmetro com bom poder discriminativo (*cut-off* 6,95 mg/dL, 75% de sensibilidade e 94% de especificidade).

**Discussão:** Sendo um estudo retrospectivo com análise de casos de um só hospital e com uma amostra reduzida apresenta diversas limitações. Seria necessário a inclusão de mais casos para a validação dos resultados obtidos.

**Conclusão:** Concluiu-se que a presença de febre, convulsões, alteração do estado de consciência, exantema purpúrico, proteinorráquia, relação glicorráquia/glicémia e pCr plasmática são achados clínicos e laboratoriais úteis na distinção de meningite bacteriana. A pCr plasmática destacou-se por ser um parâmetro com bom poder discriminativo.

**Palavras-chave:** “meningite”, “meningite bacteriana”, “meningite vírica”, “líquido cefalorraquidiano”, “clínica”, “marcadores biológicos”, “pediatria”.

## Abstract

**Introduction:** Bacterial meningitis is an important cause of morbidity and mortality, which explains the importance of its correct diagnosis, not only for the institution of antibiotic treatment but also to avoid unnecessary treatment in case of viral meningitis. This study established clinical and laboratory parameters with respective cut-off values, sensitivity and specificity, which help differentiate bacterial meningitis from viral meningitis.

**Methods:** A retrospective study of children/teenagers, admitted to a tertiary Pediatric Hospital between January 1<sup>st</sup>, 2005 and June 30<sup>th</sup>, 2015 with the diagnosis of acute meningitis and identification of the etiological agent. The cases of traumatic lumbar puncture, incomplete cerebrospinal fluid (CSF) data, immunodeficiency, ventriculo-peritoneal shunt and immunosuppression or antibiotherapy within two weeks before the lumbar puncture were excluded. Statistical analysis of data was carried out using the IBM SPSS Statistics, 22 software (significance level of 5%). Differences in qualitative variables were tested with Chi-square test ( $\chi^2$ ) and differences in quantitative variables were tested with Mann-Whitney test. We analyzed the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve in variables with statistically significant differences between the two groups of meningitis to evaluate clinical usefulness.

**Results:** There were 41 patients, 22 with bacterial meningitis (54%) and 19 with viral meningitis (46%). The median age was significantly lower ( $p < 0,001$ ) in bacterial meningitis (2,5 years) than in viral meningitis (6,9 years). Clinically, fever  $\geq 39^\circ\text{C}$  ( $p = 0,033$ ), seizures and/or impaired consciousness ( $p = 0,003$ ) and purpura ( $p < 0,001$ ) were more frequent in bacterial meningitis while headache ( $p < 0,001$ ) and neck stiffness ( $p < 0,001$ ) were more frequent in viral meningitis. CSF protein ( $p = 0,001$ ) and serum C reactive protein (CRP) ( $p < 0,001$ ) were significantly higher in bacterial meningitis while CSF glucose ( $p = 0,008$ ) and

CSF/blood glucose ratio ( $p=0,019$ ) were significantly lower. CRP was the only parameter with a good discriminative power (cut-off 6,95 mg/dL, 75% sensitivity and 94% specificity).

**Discussion:** As a retrospective study with analysis of a single hospital and a reduced sample, it has several limitations. It would need to include more cases to compare the results obtained.

**Conclusion:** In this study, the presence of fever, seizures, impaired consciousness, purpura, CSF protein, CSF/blood glucose ratio and serum CRP were found to be useful clinical and laboratory parameters in the distinction of bacterial meningitis. Serum CRP stood out for being a parameter with a good discriminative power.

**Key-words:** “meningitis”, “bacterial meningitis”, “viral meningitis”, “cerebrospinal fluid”, “clinical symptoms”, “biological markers”, “pediatrics”

## Introdução

A meningite aguda é definida como uma inflamação das leptomeninges, podendo ser causada por bactérias, vírus ou, raramente, fungos. Esta entidade continua a ter uma elevada mortalidade e morbidade, sobretudo na população pediátrica.<sup>1,2</sup>

Até à introdução de vacinas conjugadas, os principais agentes de meningite bacteriana na população pediátrica incluíam *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b no período pós-neonatal.<sup>3</sup> O perfil epidemiológico desta doença foi alterado após a introdução de algumas medidas preventivas, nomeadamente da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e, mais recentemente, das vacinas conjugadas anti-meningocócica tipo C e anti-pneumocócica.<sup>3,4</sup> O rastreio universal de mulheres grávidas para o *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo B teve também impacto na etiologia desta entidade, no período neonatal.<sup>4</sup>

No entanto, a meningite bacteriana continua a ser uma emergência médica e é imprescindível iniciar antibioterapia o mais precocemente possível de forma a reduzir a morbidade e mortalidade. Por outro lado, a administração empírica de antibioterapia de largo espetro na meningite vírica pode conduzir a internamentos desnecessários, assim como ao aumento da resistência aos antibióticos, dos efeitos secundários e dos custos hospitalares, uma vez que a maioria dos casos é auto-limitada, necessitando apenas de tratamento de suporte.<sup>2,5</sup>

O exame padrão para o diagnóstico de meningite bacteriana é a cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR) que diagnostica 70-85% dos casos, se não for administrada antibioterapia previamente à punção lombar. O resultado demora em média dois a três dias, limitando ainda mais o seu uso.<sup>6</sup> Assim, a decisão de iniciar antibioterapia baseia-se muitas vezes na clínica e nos resultados citoquímicos do LCR e plasmáticos, que estão disponíveis em menos de uma hora. Contudo, a clínica e os resultados laboratoriais destas duas entidades

(meningite bacteriana *versus* vírica), estão muitas vezes sobrepostos, dificultando a diferenciação entre ambas, pelo que têm surgido vários algoritmos de decisão terapêutica nos últimos anos.<sup>7-9</sup>

Os dados nacionais sobre a importância de parâmetros clínicos e analíticos no diagnóstico diferencial de meningite aguda são escassos.<sup>10</sup>

O objetivo deste trabalho foi analisar as características clínicas, os resultados do exame citoquímico do LCR e de parâmetros analíticos plasmáticos em crianças e adolescentes com o diagnóstico confirmado de meningite aguda e identificação de agente etiológico, num hospital pediátrico do Grupo III da Região Centro de Portugal. Além disso, os autores pretenderam correlacionar estes parâmetros com o agente etiológico identificado e determinar valores de *cut-off*, sensibilidade e especificidade dos parâmetros analíticos, que possam contribuir para a decisão de iniciar antibioterapia.

## **Materiais e métodos**

Efetuámos um estudo retrospectivo com os seguintes critérios de inclusão: a) diagnóstico de meningite aguda (segundo a codificação da Classificação Internacional de Doenças – 9ª revisão); b) identificação de agente etiológico bacteriano ou vírico; c) idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos; d) internamentos num Hospital Pediátrico do Grupo III entre 1 de Janeiro de 2005 e 30 de Junho de 2015.

Dos casos anteriormente selecionados foram critérios de exclusão: a) punção lombar traumática; b) análise citoquímica incompleta do LCR; c) imunodeficiência; d) derivação ventrículo-peritoneal; e) doentes sob terapêutica imunossupressora ou antibioterapia nas duas semanas anteriores à realização da punção lombar.

Foram recolhidos retrospectivamente do processo clínico dos doentes (processo físico e informático – acesso ao programa Sistema de Apoio ao Médico®) os dados demográficos, que incluíram sexo, idade no momento do diagnóstico e data de internamento. Dos registos clínicos foram avaliados: 1) temperatura axilar máxima, 2) cefaleias, 3) vómitos, 4) registo de convulsões, 5) alterações do estado de consciência, 6) exantema petequial/purpúrico, 7) abaulamento da fontanela anterior, 8) rigidez da nuca, 9) sinais de Kernig e Brudzinski. No LCR foi avaliada a contagem total de células, percentagem de polimorfonucleares (PMN), proteinorráquia e glicorráquia. No sangue determinou-se a contagem total de leucócitos e neutrófilos e valor da proteína C-reativa (pCr). Calculou-se ainda a relação entre a glicose no LCR e a glicémia (doseamentos simultâneos).

Os métodos microbiológicos considerados na identificação de agente etiológico foram a coloração de Gram e cultura de LCR, técnicas de biologia molecular no LCR (*polymerase chain reaction* - PCR - para bactérias ou vírus) e hemocultura. Os doentes foram agrupados

em grupo meningite bacteriana (MB) e grupo meningite vírica (MV), de acordo com o agente etiológico identificado, por um ou mais destes métodos.

A análise dos dados foi efetuada através do programa IBM SPSS *Statistics*, versão 22, tendo os testes estatísticos sido avaliados ao nível de significância de 5%.

Para avaliar a existência de associação entre variáveis qualitativas foi usado o teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e para comparar uma variável quantitativa entre dois grupos independentes, a qual não é proveniente de uma população que segue uma distribuição normal, foi aplicado o teste de *Mann-Whitney*.

Analisou-se a área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC) para avaliar a utilidade clínica (valor *cut-off*, sensibilidade e especificidade) das variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos MB e MV: contagem de proteínas no LCR, valor de glicose no LCR, relação glicorráquia/glicémia e pCr plasmática. A área abaixo da curva ROC representa a capacidade discriminatória dos sujeitos com MB *versus* MV, sendo 1,00 o valor mais elevado e 0 o valor mais baixo. A classificação para a acuidade diagnóstica deste teste considera: 0,90-1,00 = discriminação excelente, 0,80-0,89 = discriminação boa, 0,70-0,79 = discriminação aceitável, 0,51-0,69 = discriminação fraca, 0-0,50 = sem poder discriminativo. Quanto à capacidade preditiva de uma variável, esta pode ser considerada como boa (sensibilidade e especificidade  $\geq 75\%$ ), razoável (sensibilidade e especificidade 50-74%) ou medíocre (sensibilidade e especificidade  $< 50\%$ ).

## Resultados

Durante o período de estudo, e depois de aplicados os critérios de exclusão, foram incluídas 41 crianças/adolescentes com o diagnóstico de meningite; 22 com isolamento de agente bacteriano (54%) e 19 com identificação de vírus (46%). Dentro do grupo de MB isolaram-se diferentes agentes: 13 casos de *Neisseria meningitidis* (59%), 7 de *Streptococcus pneumoniae* (32%), 1 de *Haemophilus influenzae* tipo B (5%) e 1 de *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo B (5%). Os casos de MV foram todos causados por Enterovírus – Quadro 1.

Quadro 1. Agentes etiológicos envolvidos na meningite vírica e bacteriana		
	Meningite vírica (n=19)	Meningite bacteriana (n=22)
Agentes identificados	Enterovírus (19; 100%)	<i>Neisseria meningitidis</i> (13; 59%) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (7; 32%) <i>Haemophilus influenzae</i> (1; 5%) <i>Streptococcus</i> $\beta$ -hemolítico do grupo B (1; 5%)

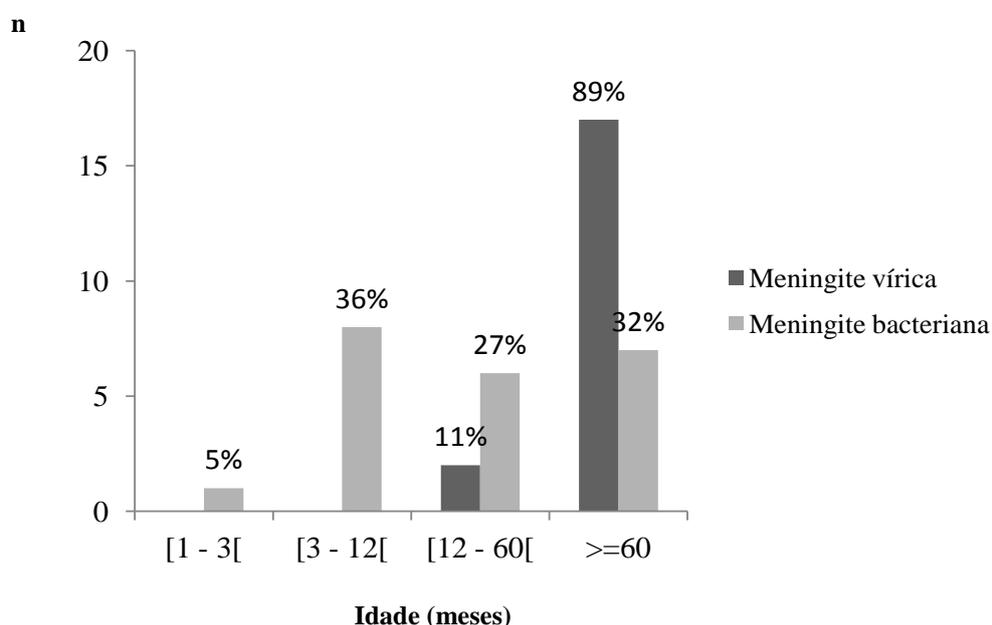
Relativamente à distribuição por sexo, 28 (68%) pertenciam ao sexo masculino. Contudo, não há uma relação estatisticamente significativa entre o sexo e a etiologia ( $p=0,987$ ) – Quadro 2.

A distribuição quanto à faixa etária está representada na Figura 1. O grupo MV foi mais frequente acima dos cinco anos (89% dos casos), enquanto nos casos MB houve um predomínio no primeiro ano de vida (41%). A mediana de idades é significativamente menor ( $p<0,001$ ) no grupo MB (2,5 anos) *versus* MV (6,9 anos).

Quadro 2. Dados demográficos, n (%)				
	Meningite vírica (n=19)	Meningite bacteriana (n=22)	Total	Valor p
Rácio M/F	2,2	2,1	2,2	0,987*
Idade				
Mediana (anos)	6,9	2,5	6,1	<b>&lt;0,001*</b>
≥1 mês e <3 meses	0 (0%)	1 (5%)	1 (2%)	
≥3 meses e <12 meses	0 (0%)	8 (36%)	8 (20%)	
≥12 meses e <5 anos	2 (11%)	6 (27%)	8 (20%)	
≥5 anos	17 (89%)	7 (32%)	24 (59%)	

M=gênero masculino. F=gênero feminino.

\*Teste de Qui-quadrado.



**Figura 1. Distribuição etária dos casos de meningite vírica e bacteriana**

Avaliando as variáveis clínicas (Quadro 3), não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de MV *versus* MB na presença de vômitos, sinais de Kernig e Brudzinski ou fontanela anterior hipertensa. No grupo MV foi mais frequente a presença de cefaleia ( $p < 0,001$ ) e rigidez da nuca ( $p < 0,001$ ), enquanto na MB foi mais frequente a presença de febre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,033$ ), convulsões e/ou alteração do estado de consciência ( $p = 0,003$ ) e exantema purpúrico ( $p < 0,001$ ). Todos os casos em que se verificou exantema purpúrico

tiveram diagnóstico de meningite meningocócica, com exceção de um em que houve identificação de *Streptococcus pneumoniae*.

Quadro 3. Variáveis clínicas, n (%)				
	Meningite vírica (n=19)	Meningite bacteriana (n=22)	Total	Valor p
Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	5 (26%)	13 (59%)	18 (44%)	<b>0,033*</b>
Cefaleias	18 (95%)	6 (27%)	24 (59%)	<b>&lt;0,001*</b>
Vômitos	13 (68%)	15 (68%)	28 (68%)	0,987*
Convulsões/Alt. consciência	8 (42%)	19 (86%)	27 (66%)	<b>0,003*</b>
Exantema purpúrico	0 (0%)	12 (55%)	12 (29%)	<b>&lt;0,001*</b>
Sinais meníngeos				
Rigidez da nuca	18 (95%)	4 (18%)	22 (54%)	<b>&lt;0,001*</b>
Kernig/Brudzinski	5 (26%)	3 (14%)	8 (20%)	0,436*
FA hipertensa	0 (0%)	1 (5%)	1 (2%)	1,000*

FA hipertensa=fontanela anterior hipertensa Alt. consciência=alteração do estado de consciência.

\*Teste de Qui-quadrado.

Quanto às variáveis laboratoriais (Quadro 4), não se verificou relação estatisticamente significativa entre o agente etiológico e o número total de células no LCR, predomínio de polimorfonucleares no LCR, ou valor absoluto de leucócitos e neutrófilos plasmáticos. Na MB, os valores de proteinorráquia ( $p=0,001$ ) e de pCr plasmática ( $p<0,001$ ) foram significativamente superiores em relação aos valores da MV, enquanto que os valores de glicorráquia ( $p=0,008$ ) e a relação entre glicorráquia e glicémia ( $p=0,019$ ) foram significativamente menores.

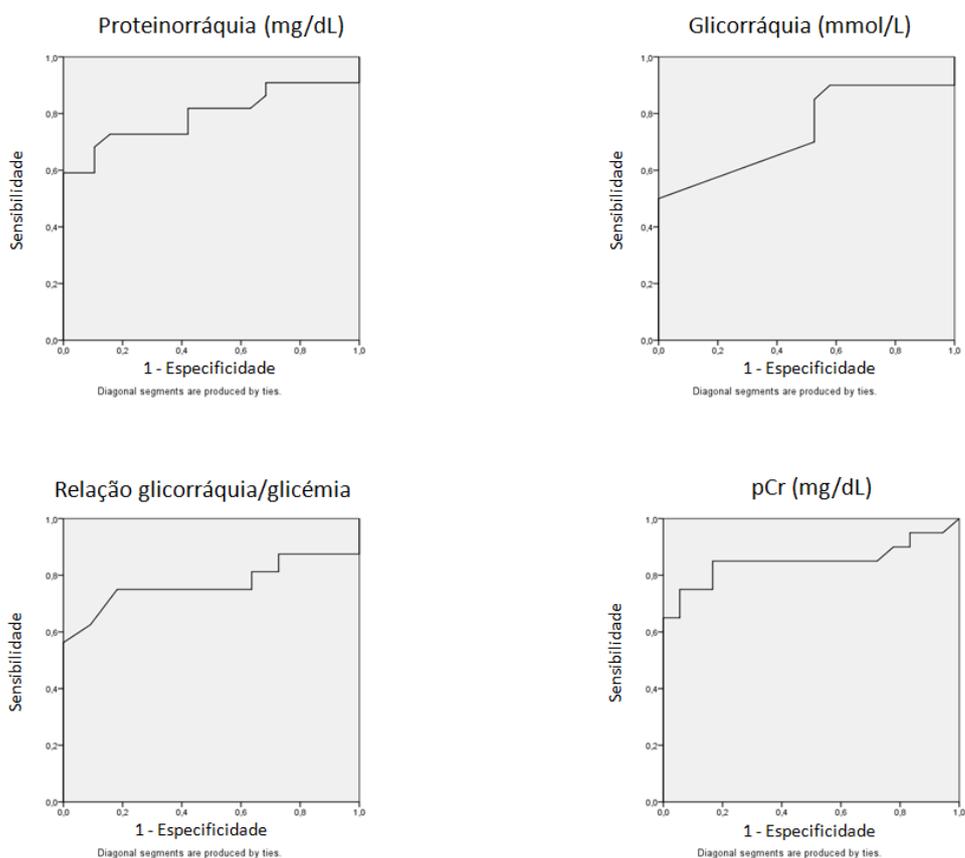
Quadro 4. Variáveis laboratoriais, mediana (AIQ)			
	Meningite vírica (n=19)	Meningite bacteriana (n=22)	Valor p
LCR			
Células (cél/ $\mu$ L)	107 (55-440)	898 (35-10000)	0,143*
Predomínio PMN ( $\mu$ L)	11**	19**	0,053**
Proteínas (mg/dL)	36 (26-55)	131 (42-238)	<b>0,001*</b>
Glicose (mmol/L)	3,0 (3,0-4,0)	2,85 (1,15-3,38)	<b>0,008*</b>
Glicose LCR/sangue	0,61 (0,56-0,74)	0,42 (0,14-0,62)	<b>0,019*</b>
Sangue			
pCr (mg/dL)	2,6 (1,38-4,38)	16,0 (6,4-32,8)	<b>&lt;0,001*</b>
Leucócitos ( $\mu$ L)	12135 (8065-14873)	10900 (6893-19800)	0,935*
Neutrófilos ( $\mu$ L)	9360 (6205-11270)	6705 (3846-15715)	0,734*

LCR=líquido cefalorraquidiano. pCr=proteína C-reativa. PMN=polimorfonucleares.

\*Teste de *Mann-Whitney*. \*\*valor de n (variável qualitativa), teste de Qui-quadrado.

Analisando a área sob a curva ROC (Figura 2) as variáveis com capacidade discriminatória significativa são: a proteinorráquia, a glicorráquia, a relação glicorráquia/glicémia e a pCr. A proteinorráquia, glicorráquia e relação entre glicorráquia e glicémia têm um poder discriminativo aceitável, com uma área abaixo da curva de ROC de 0,794, 0,741 e 0,770, respectivamente. A variável pCr tem um bom poder discriminativo, com uma área abaixo da curva de 0,850.

Determinou-se o valor de *cut-off*, sensibilidade e especificidade no diagnóstico de meningite bacteriana para cada uma destas variáveis (Quadro 5). Considera-se que a pCr e a relação entre glicorráquia e glicémia têm uma capacidade preditiva boa, enquanto as restantes variáveis apresentam capacidade preditiva razoável.



**Figura 2. Curvas ROC aplicadas às variáveis laboratoriais**

Quadro 5. Sensibilidade, especificidade e valor de <i>cut-off</i> das variáveis laboratoriais				
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor p	<i>Cut-off</i>
LCR				
Proteínas (mg/dL)	59	100	<b>0,001</b>	100,9*
Glicose (mmol/L)	50	100	<b>0,010</b>	2,85**
Glicose LCR/sangue	75	82	<b>0,019</b>	0,55**
Sangue				
pCr (mg/dL)	75	94	<b>&lt;0,001</b>	6,95*

\* A partir destes valores de *cut-off* a meningite classifica-se como sendo bacteriana

\*\* A partir destes valores de *cut-off* a meningite classifica-se como sendo vírica

## Discussão

A hospitalização e instituição de antibioterapia de largo espectro em crianças com alterações citoquímicas do LCR em situações de meningite vírica/asséptica é uma situação frequente, constituindo fator de preocupação para os pais e aumentando os gastos em saúde. Por outro lado, a ausência de identificação e tratamento precoces de uma meningite bacteriana pode ter consequências graves para a criança, aumentando o potencial de morbidade e mortalidade.<sup>6</sup> Apesar da confirmação etiológica através de métodos microbiológicos ou de biologia molecular ser fundamental, a decisão sobre instituição de antibioterapia pode ser necessária antes destes resultados se encontrarem disponíveis. Assim, torna-se fundamental integrar os dados clínicos e laboratoriais de forma a distinguir os doentes de elevado risco de apresentarem meningite bacteriana.

Vários estudos têm procurado estabelecer os parâmetros clínicos e laboratoriais ideais para a distinção rápida entre meningite bacteriana e vírica.<sup>7-9,10-14</sup>

De entre os vários algoritmos de decisão clínica, destacamos o “*Bacterial Meningitis Score*” e o “*Meningitest*”, ambos validados para a população pediátrica.<sup>7,8</sup> O primeiro, desenhado por Nigrovic *et al*, inclui cinco critérios independentes de alto risco em crianças com pleocitose do LCR: coloração de Gram do LCR positiva, contagem absoluta de neutrófilos no LCR  $\geq 1.000$  células/ $\mu\text{L}$ , proteínas no LCR  $\geq 80$  mg/dL, contagem absoluta de neutrófilos no sangue periférico  $\geq 10.000$  células/ $\mu\text{L}$  e presença de convulsões. A presença de, pelo menos, dois destes parâmetros tem uma sensibilidade de 87% na identificação de agente bacteriano. Um *score* de zero tem um valor preditivo negativo de 100%.<sup>8</sup>

Chavanet *et al* desenvolveram o “*Meningitest*”, um *score* para identificação de meningite bacteriana em crianças e adultos. Na população pediátrica, determinaram valores de corte para quatro parâmetros diferentes e atribuíram-lhes uma pontuação: contagem de leucócitos no

LCR  $\geq 1.800$  células/mL (dois pontos), percentagem de neutrófilos no LCR  $>80\%$  (três pontos), proteínas no LCR  $>1,2$  g/L (três pontos) e relação entre glicorráquia e glicémia  $\leq 0,3$  (três pontos). Um valor de *cut-off* de dois pontos discrimina bem as duas causas de meningite em crianças, com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 85%.<sup>7</sup>

Neste contexto, quisemos conhecer a realidade de um hospital pediátrico da região Centro de Portugal, determinando a utilidade de fatores clínicos e analíticos de acesso rápido na decisão terapêutica, em ambiente de urgência.

À semelhança de outros estudos, verificou-se um predomínio do sexo masculino em todas as faixas etárias, embora sem significância estatística.<sup>12,15</sup> Tal como descrito na literatura, a meningite bacteriana foi mais frequente nos primeiros anos de vida (embora com ocorrência de casos em todas as faixas etárias), enquanto a etiologia vírica predominou na idade escolar, com significância estatística.<sup>10</sup>

Relativamente aos agentes identificados, verificou-se um predomínio da etiologia meningocócica, verificado também noutros estudos, e que pode ser atribuível, em parte, ao facto de o estudo ter decorrido numa fase pós-vacinação universal contra *Haemophilus influenzae* e já com introdução da vacinação antipneumocócica.<sup>10,11</sup> Contudo, em países onde a vacinação antipneumocócica é universal, como o Reino Unido, os estudos mais recentes revelam que outros agentes bacterianos, como o *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo B, podem ser o principal agente identificado.<sup>3</sup>

Outros estudos evidenciaram também a predominância de Enterovírus como agente causal de meningite vírica.<sup>10,16</sup> A identificação exclusiva de Enterovírus no nosso estudo poderá justificar-se pelo facto de outros vírus estarem associados a quadros de encefalite, situações de imunodeficiência ou quadros graves com instituição prévia de antibioterapia, excluídos da nossa amostra.

A apresentação clínica da meningite em crianças pode ser inespecífica. O diagnóstico diferencial da tríade febre, cefaleias e rigidez da nuca inclui meningite bacteriana, vírica, fúngica, tuberculosa, carcinomatosa ou associada a doenças inflamatórias.<sup>5</sup> Torna-se, por isso, fundamental integrar a história clínica, dados epidemiológicos e o exame físico detalhado.

Sadarangani *et al.* determinaram que em crianças com idade inferior a três meses e com meningite bacteriana, as características clínicas mais comuns de apresentação são febre (100%), redução da ingesta alimentar (86%) e letargia (71%). Em crianças com mais de três meses afirmaram não existir características clínicas que discriminassem os casos de meningite vírica dos de causa bacteriana.<sup>3</sup> Estes achados diferem do presente estudo, que revelou que a presença de temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  aumenta significativamente a probabilidade de se tratar de uma meningite bacteriana. Os outros critérios não fizeram parte da avaliação deste estudo.

O surgimento de exantema, rigidez da nuca e alterações de consciência podem surgir numa fase tardia. O exantema petequial/purpúrico constitui sempre um sinal de alerta para etiologia bacteriana, sendo mais frequente nas infecções meningocócicas e pneumocócicas.<sup>17</sup> Uma meta-análise de estudos prospectivos em crianças com suspeita de meningite bacteriana revelou uma sensibilidade de 51% na presença de rigidez da nuca, 53% para o sinal de Kernig e 66% para o sinal de Brudzinski.<sup>5</sup>

Oostenbrink *et al.* criaram um *score* preditivo de meningite bacteriana tendo em conta indicadores independentes: duração da queixa principal, vômitos, irritação meníngea, cianose, petéquias, distúrbio de consciência e pCr plasmática.<sup>9</sup> No nosso estudo, a presença de vômitos e a presença de sinais de Kernig e Brudzinski não apresentaram significância estatística no diagnóstico etiológico. À semelhança do estudo referido, a presença de púrpura e alteração do estado de consciência estavam mais frequentemente associados a meningite bacteriana. Por sua vez, a presença de convulsões é um dos parâmetros avaliados no “*Bacterial Meningitis Score*”.<sup>8</sup>

A pesquisa de parâmetros do LCR que possam prever uma meningite em crianças<sup>12,13,15,18</sup>, bem como a criação de um conjunto de valores de referência para os mesmos, tem sido uma preocupação de diversos autores.<sup>19</sup> Alguns estudos afirmam que valores de células e de proteínas no LCR aumentados e glicorráquia diminuída são indicadores típicos de meningite bacteriana.<sup>3,19</sup> Isto suporta os resultados do presente estudo, no qual se concluiu que a meningite bacteriana tem valores de proteinorráquia significativamente superiores e valores de glicorráquia significativamente inferiores quando comparados com os valores destes biomarcadores nos casos de meningite vírica, realçando a importância de se realizar uma punção lombar.

À semelhança de um estudo em que a relação glicorráquia/glicémia  $\leq 0,4$  demonstrou ter 80% de sensibilidade e 98% de especificidade para o diagnóstico de meningite bacteriana em crianças com mais de dois meses de idade,<sup>6</sup> no nosso trabalho também se demonstrou que este parâmetro laboratorial apresentou boa capacidade preditiva, com valor de *cut-off* de 0,55.

A pleocitose no LCR ( $>5$  células/ $\mu\text{L}$ ) não demonstrou ser uma variável com significância estatística, parâmetro não consensual noutros estudos.<sup>3,10,11</sup> Um estudo português determinou um valor de *cut-off* de 321 células/ $\mu\text{L}$  como tendo sensibilidade e especificidade próximas dos 80% na discriminação etiológica.<sup>10</sup> Contudo, crianças com pleocitose no LCR e sem outros critérios apresentam um risco muito reduzido de meningite bacteriana, com uma sensibilidade de 98,3% e especificidade de 61,5%.<sup>11</sup>

Neste estudo, o predomínio de PMN no decorrer de dias de doença não tem uma correlação significativa com os dois grupos de meningite. Em estudos anteriores demonstrou-se uma dinâmica diferente na meningite asséptica e bacteriana relativamente à percentagem de PMN ao longo do tempo. Nas primeiras 24 horas da doença observou-se um predomínio de PMN na meningite vírica, em vez de mononucleares, e ocorreu uma redução significativa destas células no final do primeiro dia. Pelo contrário, na meningite bacteriana mantém-se o

recrutamento de PMN ao fim das primeiras 24 horas de doença, levando a um aumento da contagem absoluta de neutrófilos mesmo após o primeiro dia de instalação da doença.<sup>15,20</sup> No entanto, o predomínio de PMN por si só é um mau critério de diagnóstico, pois segundo Negrini *et al.* um doente com predomínio de PMN no LCR entre Abril e Outubro (pico de incidência de doença causada por Enterovírus) tem maior probabilidade de ter meningite asséptica do que bacteriana.<sup>15</sup>

Investigações recentes demonstraram que a pCr plasmática é um biomarcador muito bom de meningite bacteriana.<sup>14,21</sup> Tatara *et al.* afirmaram que era a variável de maior acuidade quando comparada com outras variáveis, sendo que um valor de *cut-off* de 2mg/dL apresenta uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 84%.<sup>14</sup> No nosso estudo, o valor de pCr encontrado como *cut-off* é superior, com sensibilidade e especificidade semelhantes. Existe ainda um estudo que afirma que a concentração da pCr plasmática pode ser útil em doentes com parâmetros do LCR compatíveis com meningite por apresentar um elevado valor preditivo negativo (99%) no diagnóstico de meningite bacteriana.<sup>6</sup>

Este estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, com análise de casos de um só hospital e por isso não tem em conta resultados de outros hospitais com uma epidemiologia e características clínicas diferentes. A amostra é reduzida, devido por um lado à ausência de identificação de agente etiológico em muitos casos e, por outro lado, aos critérios de exclusão aplicados. Seria necessário a inclusão de mais casos para comparar os resultados obtidos. Para além disso, a acuidade do estudo está dependente dos registos médicos serem o mais detalhados e pormenorizados possíveis.

Contudo este estudo permite tirar como conclusões robustas que a presença de febre, convulsões, alteração do estado de consciência, exantema purpúrico, proteinorráquia, relação glicorráquia/glicémia e pCr plasmática são achados clínicos e laboratoriais úteis na distinção

de meningite bacteriana. A pCr é o único parâmetro laboratorial que apresenta bom poder discriminativo e boa capacidade preditiva.

## Conclusão

O rápido reconhecimento de uma meningite bacteriana é essencial para iniciar terapêutica e evitar consequências devastadoras. No entanto, também se deve evitar a antibioterapia em casos de meningite vírica, pois leva a hospitalização, aumento de resistências aos antibióticos e custos desnecessários. O objetivo deste estudo era avaliar os achados clínicos e laboratoriais de doentes diagnosticados com meningite e correlacionar com a respetiva etiologia.

Concluiu-se que a presença de febre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , convulsões, alteração do estado de consciência, exantema purpúrico, proteinorráquia, relação glicorráquia/glicémia e pCr plasmática são achados clínicos e laboratoriais úteis na distinção da etiologia da meningite. A pCr plasmática destacou-se por ser um parâmetro com bom poder discriminativo, podendo por isso ser útil na abordagem inicial de um doente com meningite com restantes exames complementares não esclarecedores, ou em situações em que os recursos disponíveis são limitados.

O nosso estudo tinha como objetivo demonstrar que parâmetros clínicos e analíticos podem, numa situação de emergência, ajudar na distinção entre meningite bacteriana e vírica e na tomada de decisão clínica. Não se pretendeu substituir *scores* já estudados e validados, nem diminuir a importância da apresentação clínica e do exame físico no diagnóstico de meningite bacteriana. Dado o reduzido número de doentes e o facto de pertencerem somente a uma população hospitalar, é questionável se os valores de *cut-off* determinados podem ser aplicados em todos os casos. Um estudo prospetivo, englobando maior número de doentes será a melhor forma de validar a utilidade destes parâmetros, fornecendo informação que poderá ser importante no estabelecimento de algoritmos de atuação em casos de meningite aguda.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Cândida Cancelinha pela orientação, disponibilidade e incentivo prestados ao longo de todo o trabalho.

Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Doutora Guiomar Oliveira pela orientação desta tese.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Ana Ferraz pela ajuda prestada ao longo da recolha de dados.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Marisa Loureiro pela ajuda prestada no tratamento estatístico do presente trabalho.

Agradeço aos meus pais, avós, padrinhos, à Andreia e ao Tiago por todo o apoio que me deram.

## **Bibliografia**

1. Marcadante KJ, Kliegman RM. Meningitis. In: Nelson Essentials of Pediatrics, Seventh Edition. 2015. p.342-4.
2. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):32-42.
3. Sadarangani M, Willis L, Kadambari S, Gormley S, Young Z, Beckley R, et al. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2014;100(3):292-4.
4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2016-25.
5. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380(9854):1684-91.
6. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267-84.
7. Chavanet P, Schaller C, Levy C, Flores-Cordero J, Arens M, Piroth L, et al. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect.* 2007;54(4):328-36.
8. Nigrovic L, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenza era. *Pediatrics.* 2002;110(4):712-9.
9. Oostenbrink R, Moons KGM, Donders ART, Grobbee DE, Moll HA. Prediction of bacterial meningitis in children with meningeal signs: reduction of lumbar punctures. *Acta Paediatr.* 2001;90:611-7.

10. Águeda S, Campos T, Maia A. Prediction of bacterial meningites based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17(4):401-4.
11. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines: distinguishing child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(2):112-7.
12. Brizzi K, Hines EM, McGowan KL, Shah SS. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid Gram stain in children with suspected bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):195-7.
13. White K, Ostrowski K, Maloney S, Norton R. The utility of cerebrospinal fluid parameters in the early microbiological assessment of meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(1):27-30.
14. Tartara R, Imai H. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Pediatr Int*. 2000;42:541-6.
15. Negrini B, Kelleher K, Wald E. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;105(2):316-9.
16. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(3):272-7.
17. Beam KS, Laughon MM, Hornik CP, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Benjamin DK, et al. Predictors of positive cerebrospinal fluid cultures in infants with bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):360-5.
18. Kanegaye J, Nigrovic L, Malley R, Cannavino C, Schwab S, Bennet J, et al. Diagnostic value of immature neutrophils (bands) in the cerebrospinal fluid of children with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Pediatrics*. 2009;123(6):e967-71.
19. Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM. Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):e63-7.

20. Straussberg R, Harel L, Nussinovitch M, Amir J. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. *Pediatr Neurol.* 2003;28(5):365-9.
21. Huy NT, Thao NTH, Tuan NA, Khiem NT, Moore CC, Diep DTN, et al. Performance of thirteen clinical rules to distinguish bacterial and presumed viral meningitis in Vietnamese children. *PLOS One.* 2012;7(11).