Prevalência de hipertensão intracraniana e seguimento ambulatorial de pacientes com meningite aguda internados em UTI pediátrica

Prevalence of intracranial hypertension and outpatient clinics follow up of patients with acute meningitis at Pediatric Intensive Care Unit

NEWRA TELLECHEA ROTTA – Chefe da Unidade de Neuropediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Professora Adjunta do Departamento de Pediatria – UFRGS.
ALEXANDRE RODRIGUES DA SILVA – Médico residente em neuropediatria.
LYGIA OHLWEILER – Neuropediatra – Doutor em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
RUDIMAR DOS SANTOS RIESGO – Neuropediatra – Doutor em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Unidade de Neurologia Infantil – Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Brasil

✉ Endereço para correspondência:
Alexandre Rodrigues da Silva
Rua Sofia Veloso 46/402
90050-140 – Porto Alegre, RS – Brasil
Fone (51) 9684-8430
💻 alex164@ig.com.br

SINOPSE

Objetivo: Este trabalho tem o objetivo de mostrar a prevalência de hipertensão intracraniana e o seguimento ambulatorial de pacientes com meningite bacteriana internados em UTI pediátrica.

Casuística e método: Foram revisados os registros médicos dos pacientes que apresentaram quadro de meningite que necessitaram de internação na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro de 1985 a junho de 2001. Além do diagnóstico de meningite e da ocorrência de hipertensão intracraniana (HIC), pesquisou-se também agente etiológico, sexo, cor, idade na época da internação, tempo de internação, tratamento e acompanhamento ambulatorial.

Resultados: Houve uma prevalência de 15% de HIC nos 187 casos de meningite bacteriana. Nos pacientes com HIC, o tempo de internação foi maior, assim como a freqüência de convulsões, de etiologia pneumocócica, lesão cerebral motora, glicorraquia diminuída e de proteinorraquia aumentada no líquor ($p < 0,05$).

Discussão: Deve sempre haver uma forte suspeição clínica para a ocorrência de HIC nos casos de meningite, independente do seu agente etiológico ou mesmo quando houver dúvida quanto à natureza bacteriana da meningite. HIC por si só pode estar relacionada a comprometimento do parênquima cerebral bem como pode ser um marcador para forte reação inflamatória ocorrendo no SNC que pode levar a dano neurológico permanente.

UNITERMOS: Doença Crítica, Hipertensão Intracraniana, Meningite, Prevalência, Seguimento Ambulatorial, Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

Objective: *We demonstrate the prevalence and ambulatorial follow up of patients in intensive care unity with acute bacterial meningitis (ABM) diagnosis with the appearing of intracranial hypertension (HIC).*

Method: *medical papers from inpatients with acute bacterial meningitis at Pediatric Intensive Care Unit from Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 1985 to June 2001. The outcomes were prevalence of intracranial hypertension, ethiologic agent, sex, race, age of diagnosis, internation time, treatment and ambulatorial follow up.*

Results: *there was 15% of HIC prevalence in the 187 cases of ABM. Internation time, seizures occurrence, pneumococal ethiology, cerebral motor injury, low levels of lichoric glucosis and protein from liquor were elevated in pacients with HIC in comparison to controls ($p < 0,05$).*

Discussion: *occurrence of HIC must be suspected in the cases of ABM, independent of ethiologic agent. HIC per se migth be related to a cerebral parenchyma injury as well be a reliable inflamatory reaction marker.*

KEY WORDS: *Critical Disease, Intracranial Hypertension, Meningitis, Prevalence Study, Outpatients Clinics Follow Up, Central Nervous System.*

INTRODUÇÃO

Hipertensão intracraniana (HIC) é uma grave complicação do quadro de meningite (1). Seu dano cerebral ocorre através de mecanismos ainda em investigação (2), podendo levar a seqüelas neurológicas importantes e aumento na mortalidade dos pacientes com essa doença (1,3). A redução da pressão de perfusão cerebral causada pela HIC leva a um quadro de isquemia cerebral; modelos animais mostram forte associação com formação de radicais livres na gênese do edema cerebral da HIC (4,5), além de envolvimento de alterações regionais da perfusão cerebral (5,6). Alguns estudos sugerem que o tratamento antimicrobiano inicial pode causar rápida lise bacteriana com liberação de agentes inflamatórios no líquido cefalorraqueano (LCR) (7,8). A reação inflamatória conseqüente causa danos tão sérios quanto a invasão bacteriana direta (9). O tratamento da HIC é variado, indo desde medidas farmacológicas até cirúrgicas, dependendo do grau de hipertensão e de suas diferentes localizações (2,10).

Este trabalho tem o objetivo de mostrar a prevalência e o seguimento ambulatorial de pacientes com meningite internados em UTI pediátrica que desenvolveram sinais importantes de hipertensão intracraniana.

METODOLOGIA

O delineamento do estudo foi de coorte histórica, observacional, tendo

como fator de estudo a ocorrência de hipertensão intracraniana em pacientes com meningite bacteriana e desfecho os achados clínicos no seguimento ambulatorial. Foram revisados os registros médicos (estudo de dados secundários) de pacientes que apresentaram quadro de meningite bacteriana que necessitaram de internação na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro de 1985 a junho de 2001. Não houve cálculo de tamanho da amostra por ter sido preferido delimitar um espaço de tempo definido da ocorrência de casos. Foram excluídos os casos de meningite por *Micobacterium tuberculosis*, por ser este um agente cuja causa de HIC está mais relacionada à obstrução de drenagem liquórica e hidrocefalia. Os critérios de internação na unidade de terapia intensiva que também serviram como critérios de inclusão foram de quadro clínico de meningite somando-se aos achados de instabilidade hemodinâmica com necessidade de monitorização e/ou líquor compatível com meningite bacteriana (pleocitose, predomínio de polimorfonucleares, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia). Os critérios para definição de HIC foram clínicos, não sendo usado nenhum tipo de medida invasiva. Além do diagnóstico de meningite e da ocorrência de HIC, pesquisou-se também agente etiológico, sexo, cor, idade na época de internação, tempo de internação, tratamento e acompanhamento ambulatorial, sendo este avaliado somente nos pacientes que seguiram acompanhamento nos ambulatórios do HCPA. Os critérios para definição de lesão cerebral motora (LCM) foram clínicos, como sinais de liberação piramidal (tetraparesia espástica do tipo piramidal), ataxia motora (tetraparesia espástica do tipo atáxica), sinais extrapiramidais (forma elástica) ou mista. O tempo de acompanhamento ambulatorial foi de no mínimo 6 meses para a realização do diagnóstico de LCM. Os dados foram analisados no *software* Epi-info versão 6.04, com um nível de significância estatística estabelecido em 0,05%. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HCPA.

RESULTADOS

Durante o período de estudo foram revisados 187 casos de meningite bacteriana. Houve um predomínio masculino (52%) e da cor branca (92,5%). O tempo médio de internação hospitalar foi de 20 dias, com uma mediana de 15 dias, variando de 1 a 89 dias. A média da idade de internação foi de 22 meses, com uma mediana de 10 meses, variando de 1 mês a 12 anos. O período de maior número de internações foi entre os meses de março e junho, independente do ano. A proporção entre as etiologias das meningites foi de *H influenzae* (18%), *N meningitis* (18%) e *S pneumoniae* (18%). Etiologia indeterminada foi detectada em 40% dos casos, sendo que em nenhum destes casos houve diagnóstico de outras infecções do SNC (neurotuberculose, criptococose, neurocisticercose...). A Tabela 1 mostra as intercorrências durante a internação. Houve diferença estatisticamente significativa (p=0,000002) entre os casos com e sem HIC quanto à ocorrência de intercorrências na internação, sendo maior no grupo que apresentou HIC. A prevalência de HIC nos casos estudados foi de 15%. O seguimento ambulatorial foi realizado em 112 pacientes, que variou de 6 meses a 5 anos, onde as ocorrências mais freqüentes de seqüelas foram: epilepsia (19%), lesão cerebral motora (9%) e hipoacusia (5%). As Tabelas 2 e 3 mostram a relação de HIC com diversos fatores, destacando-se a correlação entre níveis menores de glicorraquia, aumento de proteinorraquia, lesão cerebral motora, convulsões, etiologia pneumocócica e maior tempo de internação com a ocorrência de HIC. As Tabelas 4 e 5 mostram a mesma comparação, excetuando-se a etiologia pneumocócica, visto que esta possuía uma forte correlação com a

Tabela 1 – Intercorrências durante a internação

	N (%)
Convulsões	56 (30)
HIC	28 (15)
Hemiparesia	22 (11)
Coma	16 (8)
Óbito	7 (4)

Tabela 2 – HIC* *versus* variáveis numéricas

	HIC	Controles	Valor de P
Glicorraquia (mg/dl)	24,3	39,3	0,02
Proteinorraquia (mg/dl)	330	209	0,006
Leucócitos no líquor	2808	2173	0,37
Idade de internação (meses)	13,2	23,2	0,1
Tempo de internação (dias)	26	19,1	0,01

*HIC = hipertensão intracraniana.

Tabela 3 – HIC* *versus* variáveis dicotômicas

	Odds ratio	Intervalo de confiança	Valor de P
Sexo masculino	0,84	0,33-2,11	0,84
Sexo feminino	0,84	0,33-2,11	0,84
Cor branca	0,53	0,12-2,66	0,28
S pneumoniae	4,19	2,3-18,9	0,00013
H influenzae	1,15	0,34-3,6	0,78
S aureus	1,08	0-9,98	1
Uso de dexametasona	2,1	0,79-5,52	0,15
Convulsões	6,7	2,46-18,69	0,000023
Morte	1,95	0,55-6,86	0,29
Lesão cerebral motora	9,46	2,75-32,9	0,000016

* HIC = hipertensão intracraniana.

Tabela 4 – HIC* *versus* variáveis numéricas excluídos os casos causados por pneumococo

	HIC	Controles	Valor de P
Glicorraquia (mg/dl)	21	40,3	0,02
Proteinorraquia (mg/dl)	397	198	0,0002
Leucócitos no líquor	3718	2328	0,13
Idade de internação (meses)	13,9	24,2	0,01
Tempo de internação (dias)	28,6	17,6	0,002

*HIC = hipertensão intracraniana.

Tabela 5 – HIC *versus* variáveis dicotômicas excluídos os casos causados por pneumococo

	Odds ratio	Intervalo de confiança	Valor de P
Sexo masculino	0,93	0,27-3,18	0,87
Sexo feminino	0,93	0,27-3,18	0,87
Cor	0,27	0,06-1,48	0,09
Paralisia cerebral	15,2	2,58-92,9	0,001
Dexametasona	1,75	0,47-6,29	0,34
Convulsões	7,87	2,1-31,8	0,0005

ocorrência de HIC, mantendo-se as demais correlações demonstradas. Apenas 10 pacientes que apresentaram HIC realizaram TC de crânio, sendo que 8 destes apresentavam sinais de vasculite e ou edema cerebral. De um total de 159 pacientes que não apresentaram sinais clínicos de HIC, 52 (32%) realizaram TC de crânio. Destes, 7 apresentaram TC de crânio com sinais de vasculite e/ou edema cerebral, havendo correlação estatisticamente significativa entre edema cerebral e vasculite com os sinais de HIC (p=0,00006; OR=25,7, IC=3,7-225). Com relação ao amplo período de tempo em que foram abordados os casos, foi possível mostrar que não houve diferença entre a ocorrência de HIC entre os pacientes que fizeram uso de cefalosporinas e os que usaram outros regimes de antimicrobianos. Também não houve diferença entre o uso ou não de dexametasona em relação à ocorrência de HIC. Em relação à ocorrência de hidrocefalia, em 25% dos casos de HIC foi evidenciado radiologicamente ocorrência de hidrocefalia. Por outro lado, 45% dos casos de hidrocefalia apresentaram HIC, não havendo correlação estatística (p=0,08).

DISCUSSÃO

Deve sempre haver uma forte suspeição clínica para a ocorrência de HIC nos casos de meningite, independente do seu agente etiológico ou mesmo quando houver dúvida quanto à natureza bacteriana da meningite. HIC por si só pode estar relacionada a dano cerebral, além de também poder ser um marcador para forte reação inflamatória que ocorre no SNC (2).

O dano isquêmico provocado pelo edema cerebral e conseqüente HIC está entre os maiores determinantes de prognósticos nas meningites bacterianas (1,11). Estudo angiográfico (11) mostra que as complicações vasculares estão entre as mais freqüentes.

Estudos recentes (4) têm mostrado forte correlação entre a formação de edema cerebral e conseqüente HIC a partir da formação de radicais livres. O uso de terapia antioxidante, como o uso de ácido úrico (4) e superóxido-dismutase (5) em modelos animais, têm se mostrado efetivo tanto no quadro de modificação de HIC como de modificação no perfil liquórico. O uso de inibidores da enzima óxido-nítrico-sintetase (5) causaram, além dos efeitos já citados, também uma diminuição da ocorrência de dilatação de arteríolas do SNC em modelos animais de meningite pneumocócica, mostrando que o pneumococo também tem papel na gênese da HIC por estimular a produção de óxido nítrico, potente vasodilatador (5,6). O próprio uso de metabólitos da cicloxigenase têm mostrado alguma eficácia (12).

Nossos achados com relação à grande patogenicidade do pneumococo na gênese da HIC está de acordo com a literatura (1,4-6,11-13). Dessa maneira, para podermos verificar o efeito da HIC sem influência já estabelecida desse agente, estratificou-se a amostra, excluindo-se aqueles casos com etiologia pneumocócica documentada. O que se evidenciou foi a manutenção da maioria das correlações anteriormente demonstradas, inclusive com a acentuação de algumas, como uma maior diferença na média de idade de internação hospitalar.

A ocorrência de convulsões, bem como do aparecimento de paralisia cerebral com uma forte correlação com HIC apenas vêm a somar-se a outros estudos (2,3,10,13) que mostram o grau de morbidade que mudanças na perfusão cerebral bem como estresse oxidativo ligado a edema cerebral e HIC podem causar.

Apesar de haver forte correlação clínica com os achados de TC de crânio de edema e vasculite, existem várias explicações que poderiam justificar o fato de essa correlação não ter sido maior: TCs de crânio realizadas muito precocemente ou muito tardiamente poderiam não mostrar a ocorrência das lesões de perfusão; o fato de ter sido usado o critério clínico, que não é o melhor para medir esse tipo de desfecho (13), pode ter deixado passar desapercebida a ocorrência de HIC em outros casos.

Além disso, nosso estudo não mostrou correlação estatística entre a ocorrência de hidrocefalia e HIC, podendo ser explicado por um insuficiente número de casos que fizeram TC de crânio.

Quanto ao papel específico da HIC nas seqüelas observadas, foi possível

concluir que a HIC é um fator clínico de grande importância na meningite bacteriana aguda, com estreita correlação com etiologia pneumocócica, menor idade de início de sintomas, tempo de internação hospitalar prolongado, ocorrência de convulsões e paralisia cerebral, além de hipoglicorraquia e aumento de proteínas no líquor.

Entendemos que novos estudos são necessários para uma melhor compreensão da HIC na meningite para a construção de uma terapêutica mais eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOITEIN KJ, TAMIR I. Cerebral perfusion pressure in central nervous system infections of infancy and childhood. J Pediatr 1983 Jul; 103(1):40-3
2. PAUL R, KOEDEL U, PFISTER H. Reduction of intracranial pressure by nimodipine in experimental pneumococcal meningitis. Crit Care Med 2000; 28: 2552-6.
3. ARDITI M, MASON EO, BRADLEY JS, TAN TQ, BARSON WJ, SCHUTZE GE, *et al*. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and Dexamethasone Use. Pediatrics 1998; 102: 1087-97.
4. KASTENBAUER S, KOEDEL U, BECKER BF, PFISTER HW. Experimental meningitis in the rat: protection by uric acid at human physiological blood concentrations. Eur J Pharmacol 2001 Aug 10;425(2):149-52
5. KOEDEL U, BERNATOWICZ A, PAUL R, FREI K, FONTANA A, PFISTER HW. Experimental pneumococcal meningitis: cerebrovascular alterations, brain edema, and meningeal inflammation are linked to the production of nitric oxide. Ann Neurol 1995 Mar;37(3):313-23
6. PFISTER HW, KOEDEL U, HABERL RL, DIRNAGL U, FEIDEN W, RUCKDESCHEL G, EINHAUPL KM. Microvascular changes during the early phase of experimental bacterial meningitis. J Cereb Blood Flow Metab 1990 Nov;10(6):914-22
7. ARDITI M, ABLES L, YOGEV R Cerebrospinal fluid endotoxin levels in children with H. influenzae meningitis before and after administration of intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1989 Dec; 160(6):1005-11
8. KADURUGAMUWA JL, HENGSTLER B, ZAK O Cerebrospinal fluid protein profile in experimental pneumococcal meningitis and its alteration by ampicillin and anti-inflammatory agents. J Infect Dis 1989 Jan;159(1):26-34
9. MERTSOLA J Cytokines in the pathogenesis of bacterial meningitis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85 Suppl 1:17-8
10. LORENZI S, KOEDEL U, PFISTER H. Mannitol, but not allopurinol, modulates changes in cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain water content during pneumococcal meningitis in the rat. Crit Care Med 1996; 24: 1874-80.
11. PFISTER HW, BORASIO GD, DIRNAGL U, BAUER M, EINHAUPL KM. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. Neurology 1992 Aug;42(8):1497-504
12. PFISTER HW, KOEDEL U, DIRNAGL U, HABERL RL, FEIDEN W, EINHAUPL KM. Superoxide dismutase inhibits brain oedema formation in experimental pneumococcal meningitis. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1990; 51:378-80
13. MINNS RA, ENGLEMANN HM, STIRLING H. Cerebrospinal fluid pressure in pyogenic meningitis. Arch Dis Child 1989, 64:814-820.