

UNIVERSIDADE FEDERALDE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Daniela Caldas Teixeira

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A COMPLICAÇÕES E
ÓBITO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM MENINGITE BACTERIANA
CONFIRMADA**

Belo Horizonte
2019

Daniela Caldas Teixeira

**Avaliação de Fatores de Risco associados a Complicações e Óbito em
Pacientes Pediátricos com Meningite Bacteriana Confirmada**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Coorientadora: Profa. Lilian Martins Oliveira Diniz

Belo Horizonte
2019

T266a Teixeira, Daniela Caldas.
Avaliação de fatores de risco associados a complicações e óbito em pacientes pediátricos com Meningite Bacteriana Confirmada [recursos eletrônicos]. / Daniela Caldas Teixeira. - - Belo Horizonte: 2019.

60f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Roberta Maia de Castro Romanelli.

Coorientador (a): Lilian Martins Oliveira Diniz.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Meningites Bacterianas. 2. Fatores de Risco. 3. Prognóstico. 4. Dissertação Acadêmica. I. Romanelli, Roberta Maia de Castro. II. Diniz, Lilian Martins Oliveira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 200

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

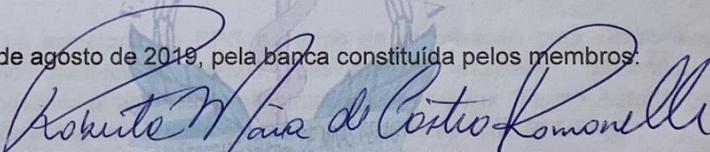
FOLHA DE APROVAÇÃO

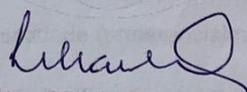
AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A COMPLICAÇÕES E ÓBITOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM MENINGITE BACTERIANA CONFIRMADA

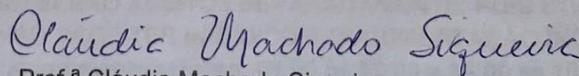
DANIELA CALDAS TEIXEIRA

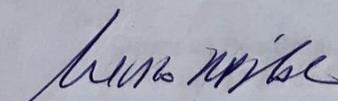
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 28 de agosto de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof.ª Roberta Maia de Castro Romanelli - Orientador
UFMG


Prof.ª Lilian Martins Oliveira Diniz - Coorientadora
UFMG


Prof.ª Cláudia Machado Siqueira
UFMG


Prof. Marco Aurélio Palazzi Safadi
FCMSCSP

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2019.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento às Professoras Roberta Maia de Castro Romanelli e Lilian Martins Oliveira Diniz, pela orientação, disponibilidade e partilha de seus conhecimentos científicos, que, ao longo dos meses de execução deste projeto, em muito contribuíram para meu crescimento pessoal e para o resultado final deste trabalho. São exemplos profissionais e pessoais!

Agradeço ao Hospital Infantil João Paulo II, que foi campo fértil para minha formação profissional, desde a pediatria até a infectologia, tornando-se, hoje, minha segunda casa. De modo especial, sou grata a todo o grupo da Infectologia, coordenado por Dra. Andrea Lucchesi de Carvalho que, pessoalmente, foi peça fundamental do que sou hoje. Ao Núcleo de Ensino e Pesquisa, com um carinho enorme pela amiga Flávia Campos, que abriu inúmeras portas para realização dos meus sonhos. E ao Núcleo de Riscos que me acolheu de maneira especial nesses últimos anos e que, diariamente, é fonte dos meus maiores desafios. Muito obrigada!

Sou grata à minha mãe, que soube cultivar o melhor em mim: minha fé, que faz com que eu tenha a certeza de que o que faço não é apenas fruto do meu trabalho, mas da misericórdia divina que atua em mim. É Deus quem multiplica o pouco que sou e que permite que os frutos apareçam mesmo quando não esperados. Ao meu pai, exemplo de retidão que me lembra, diariamente, que apesar dos inúmeros atalhos oferecidos pela vida, ser fiel aos valores em mim sedimentados é o caminho para o verdadeiro reconhecimento, autoestima e satisfação pessoal. Ao César, meu irmão e melhor amigo, que com sua admiração me impulsiona sempre a buscar o melhor. Te amo!

Por fim, aos pais de cada um dos pacientes, que apesar das inconstâncias e do desamparo governamental, ainda buscam o atendimento prestado pelo Sistema Único de Saúde e confiam a nós seus filhos, bens mais preciosos que possuem. Espero conseguir ser sempre força de justiça social, garantindo a equidade na assistência aos pequeno.

RESUMO

Introdução: Apesar da redução da incidência de meningites bacterianas, após introdução no calendário vacinal de cobertura para seus principais agentes, a doença ainda é responsável por alta morbidade e mortalidade em crianças. A identificação de fatores de risco para desfechos graves em crianças diagnosticadas com meningite, auxilia na definição de pacientes que possam beneficiar-se de intervenções terapêuticas mais agressivas, de modo a reduzir prognósticos desfavoráveis.

Objetivo: Definir fatores de risco associados a complicações supurativas, sequelas a curto prazo e óbito em meningite bacteriana.

Método: Coorte retrospectiva que avaliou pacientes de 0 a 18 anos, com diagnóstico de meningite bacteriana, internados no Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII), referência em Doenças Infecciosas em Minas Gerais, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2018. Foram consideradas variáveis preditoras: sinais e sintomas à admissão, sexo, idade, perfil quimiocitológico do líquido e agente etiológico.

Resultado: Foram atendidos 1468 casos de meningite, sendo 840 de etiologia bacteriana, dentre os quais foi possível a identificação de agente etiológico em 178. A idade variou de 0 meses a 17 anos, com faixa etária predominante de menores de 1 ano (36%). As meningites meningocócicas (Nm) foram mais prevalentes (51%), seguidas das meningites pneumocócicas (Spn) (31%) e meningites por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (10%). Houve tendência de estabilidade quanto ao número de meningites causadas por Hib ao longo dos anos da coorte, enquanto Nm e Spn apresentam tendência à redução de frequência de ocorrência após 2010. Foi possível a identificação do sorogrupo associado a doença meningocócica em 60 dos 91 casos (66%). O sorogrupo C foi o mais prevalente, respondendo por 82%, seguido pelo sorogrupo B (12%) e WY (6%). A emergência dos sorogrupos W e Y ocorreu de maneira mais evidente a partir do ano de 2013. A prevalência de sequelas neurológicas foi de 12,4%, destacando-se déficit auditivo (41%). Houve associação dos agentes etiológicos Spn ($p = 0,006$) e Hib ($p = 0,004$), com sequela a curto prazo, com risco relativo (RR) de 5,18. 33 pacientes (19%) evoluíram com complicações supurativas, sendo definido como fatores de risco independentes: idade menor que 1 ano ($p = 0,008$ - RR 16,26 (CI 95% 2,06-128,6)) e crise convulsiva

(p 0,038 - RR 2,53 (CI 95% 1,05-6,08)). 22 (12,4%) evoluíram para óbito. A presença de sintomas gastrointestinais (p 0,02 - RR 5,066 (CI 95% 1,29-19,87)), e sinais de gravidade clínica à admissão (p 0,015 - RR 3,453 (1,27-9,39)) apresentaram associação independente ao óbito. Conclusão: Spn e Hib foram associados ao diagnóstico de seqüela na ocasião da alta hospitalar, crises convulsivas foram consideradas fator de risco para complicações supurativas, e a presença de sintomas gastrointestinais ou sinais de gravidade clínica foram associados ao óbito.

Palavras-chave: Meningites Bacterianas, Fatores de Risco, Prognóstico.

ABSTRACT

Background: Bacterial meningitis infections are prevalent worldwide and are considered a serious public health problem because of high morbidity and mortality. The identification of risk factors causing severe outcomes in children diagnosed with meningitis helps to define patients who could benefit from aggressive therapeutic interventions to reduce the unfavorable prognosis. **Objectives:** The aim of this study was to define the risk factors associated with suppurative complications, short-term sequelae, and death in pediatric patients with bacterial meningitis in the state of Minas Gerais. **Methods:** A retrospective cohort study in children diagnosed with bacterial meningitis, aged from 0 months to 18 years, admitted to Hospital Infantil João Paulo II, from January 2005 to December 2018. **Results:** After multivariate analysis, there was an association of the etiological agents *Spn* (p 0.006) and *H. influenzae* type B (p 0.004) with neurological sequelae during hospital discharge. Age less than 1 year during diagnosis (p 0.008; RR 16.26 [95% CI, 2.06-128.6]) and seizures (p 0.038; RR 2.53 [95% CI, 1.05-6.08]) were the independent risk factors for suppurative complications. Death were associated with the presence of gastrointestinal symptoms (p 0.02; RR 5.066 [95% CI, 1.29-19.87]), along with signs of clinical severity (p 0.015; RR 3.453 [1.27-9.39]).

Key words: Bacterial Meningitis. Risk Factors. Childhood.

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	16
Introduction	16
Methods.....	17
Results.....	19
Discussion.....	20
Conclusion	25
References.....	25
OBJETIVOS	28
Objetivo principal	28
Objetivos secundários.....	28
MÉTODOS	28
Delineamento	28
Local do estudo.....	28
Critérios de inclusão e exclusão.....	29
Definições	29
Variáveis preditoras.....	29
Desfechos	30
Coleta de dados.....	30
Cálculo amostral	30
Análises estatísticas.....	31
Considerações Éticas	31
RESULTADOS E DISCUSSÃO (Artigo Final)	32
Introdução	32

Pacientes e Metodologia	34
Resultados	37
Discussão.....	48
Conclusão:.....	55
Conflitos de Interesses:	56
Referências.....	56
CONCLUSÃO	59

INTRODUÇÃO

As meningites têm distribuição mundial e são consideradas um grave problema de saúde pública pela sua magnitude, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social. Entre as causas infecciosas, a meningite bacteriana é considerada uma emergência médica por ser infecção ameaçadora à vida e demandar instituição de tratamento imediato (BRASIL, 2016b). Seu diagnóstico nem sempre se dá de maneira fácil, uma vez que os sintomas podem ser inespecíficos e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) nem sempre é disponível devido a condições clínicas do paciente, capacitação técnica da equipe e tempo hábil para resultado específico. Além disso, outras entidades clínicas, infecciosas ou não, entram como diagnóstico diferencial, demandando atenção redobrada da equipe assistente (BROUWER; THWAITES; TUNKEL; VAN DE BEEK, 2012; KIM, 2010). No Brasil, segundo o último boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde, durante o período de 2007 a 2016, foram registrados 45.729 casos de meningites bacterianas, sendo 50% por *Neisseria meningitidis* (Nm), 23% por *Streptococcus pneumoniae* (Spn), 3% por *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) e 24% por outras bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus agalactiae* (BRASIL, 2019a).

Durante as últimas décadas, a epidemiologia da doença mudou drasticamente nos países que adotaram vacinação contra os principais agentes. Na década de 90, a introdução da vacina conjugada para Hib foi responsável pela quase eliminação dos casos de meningite por esse agente, além da drástica redução de 55% da incidência total de meningite bacteriana nos países aderentes à vacinação (MCINTYRE; O'BRIEN; GREENWOOD; VAN DE BEEK, 2012; SWANSON, 2015). No Brasil, a introdução da vacina para Hib no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças menores de 1 ano aconteceu em 1999 e, após esse período, além da redução significativa do número de casos totais de meningite, o Hib deixou de ser o microrganismo mais frequentemente isolado em meningites bacterianas da infância (BRASIL, 2013). Em 2010, foram incluídas as vacinas Pneumocócica 10-valente e Meningocócica conjugadas no PNI, ocasionando uma redução aproximada de 24% do

número de casos de meningite Pneumocócica entre os anos de 2010 e 2016 (BRASIL, 2019a). Em adição a isso, dados do Ministério da Saúde indicam que a taxa de incidência (TI) de meningite por *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C diminuiu substancialmente, chegando-se à redução de 33,3% em 2013, em comparação a TI do período prévio à vacinação. O sorogrupo C, apesar da redução, ainda continua sendo o principal causador da doença meningocócica no Brasil e, dentre os menores de 5 anos, já imunizados contra Meningococo C, o sorogrupo B tornou-se proporcionalmente mais frequente (BRASIL, 2016a).

Apesar da redução da incidência da doença, após introdução no calendário vacinal de cobertura para seus principais agentes, as meningites bacterianas ainda se mostram significativamente responsáveis por alta morbidade e mortalidade em crianças de todo o mundo (MCINTYRE; O'BRIEN; GREENWOOD; VAN DE BEEK, 2012; SWANSON, 2015). Segundo dados do Ministério da Saúde, durante o ano de 2018, foram registrados 6441 casos de meningites bacterianas e 1104 óbitos pela doença em todo o país. A letalidade variou entre 9 e 31%, de acordo com o agente etiológico (BRASIL, 2019b). No estado de Minas Gerais, de acordo com os últimos dados divulgados pela Secretaria do Estado, durante o primeiro semestre de 2015, foram confirmados 424 casos de meningite, correspondendo a uma taxa de incidência de 2,03/100 mil habitantes. No mesmo período, foram registrados 70 óbitos, gerando uma taxa de letalidade de 16,5% (GERAIS, 2015).

Morbidade e mortalidade variam muito de acordo com a faixa etária do paciente e do agente etiológico. No entanto, existem outros fatores que podem influenciar o desfecho clínico, como diagnóstico precoce, identificação do patógeno responsável pela doença e instituição de antibioticoterapia (KIM, 2010; OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD *et al.*, 2015; VASILOPOULOU; KARANIKI; THEODORIDOU; KATSIOLIS *et al.*, 2011). Infelizmente, mesmo com abordagem precoce e tratamento adequado, com uso de antibióticos altamente eficazes, óbito e sequelas neurológicas podem ocorrer como desfechos dessa infecção. As taxas de letalidade continuam extremamente elevadas, variando entre 5 e 30% (NAMANI; MILENKOVIĆ; KOCI, 2013). Em crianças que sobrevivem a um episódio de meningite

bacteriana, as sequelas mais frequentes incluem perda auditiva, atraso de desenvolvimento e mau rendimento escolar, com uma taxa de incidência estimada em 15%, variando entre 10 e 30% (DE JONGE; VAN FURTH; WASSENAAR; GEMKE *et al.*, 2010; OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD *et al.*, 2015).

Fatores de risco para prognóstico desfavorável em pacientes com meningite foram previamente descritos, porém a maioria dos estudos considerou como critérios diagnósticos de meningite bacteriana a clínica compatível, associada a alterações líquóricas inespecíficas, como aumento de celularidade, proteinorraquia e hipoglicorraquia, sem no entanto, exigir a identificação de agente etiológico (OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD *et al.*, 2015; PELKONEN; ROINE; MONTEIRO; CRUZEIRO *et al.*, 2012; VAN DE BEEK; DE GANS; SPANJAARD; WEISFELT *et al.*, 2004; VASILOPOULOU; KARANIKA; THEODORIDOU; KATSIOLIS *et al.*, 2011). Além disso, poucos estudos foram capazes de criar modelos clínicos de predição de prognóstico para morbidade e mortalidade (AKPEDE; JALO; DAWODU, 2002; DE JONGE; VAN FURTH; WASSENAAR; GEMKE *et al.*, 2010; PELKONEN; ROINE; MONTEIRO; CRUZEIRO *et al.*, 2012). Dentre os escores clínicos propostos, a maioria foi validada para países desenvolvidos, mas poucos deles se aplicam à América Latina (AKPEDE; AKUHLWA; OGIJI; AMBE, 1999; AKPEDE; JALO; DAWODU, 2002; DE JONGE; VAN FURTH; WASSENAAR; GEMKE *et al.*, 2010; PELKONEN; ROINE; MONTEIRO; CRUZEIRO *et al.*, 2012). A identificação de fatores de risco para desfechos graves em pacientes diagnosticados com meningite e o desenvolvimento de escores de predição específicos para crianças, agregariam a grande vantagem de considerar variáveis na faixa etária pediátrica em uma escala de risco clínico, com objetivo de definir pacientes que poderiam se beneficiar de intervenções terapêuticas mais agressivas, como por exemplo monitorização em Unidade de Terapia Intensiva e uso de antibioticoterapia de largo espectro, de modo a tentar reduzir prognósticos desfavoráveis.

Referências

AKPEDE, G. O.; AKUHWA, R. T.; OGIJI, E. O.; AMBE, J. P. Risk factors for an adverse outcome in bacterial meningitis in the tropics: a reappraisal with focus on the significance and risk of seizures. **Annals of tropical paediatrics**, 19, n. 2, p. 151-159, 1999.

AKPEDE, G. O.; JALO, I.; DAWODU, S. O. A revised clinical method for assessment of severity of acute bacterial meningitis. **Annals of tropical paediatrics**, 22, n. 1, p. 33-44, 2002.

BRASIL. **Programa Nacional de Imunizações – 40 anos**. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde 2013.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Situação epidemiológica da doença meningocócica, Brasil, 2007-2013. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde. 47 2016a.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde. Único 2016b.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Meningite bacteriana não especificada no Brasil 2007 a 2016: desafio para a vigilância das meningites. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde. 50 2019a.

BRASIL. Casos confirmados, óbitos, incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) por tipo de meningite. Brasil, 2010 a 2018. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde 2019b.

BROUWER, M. C.; THWAITES, G. E.; TUNKEL, A. R.; VAN DE BEEK, D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. **The Lancet**, 380, n. 9854, p. 1684-1692, 2012.

DE JONGE, R. C.; VAN FURTH, A. M.; WASSENAAR, M.; GEMKE, R. J. *et al.* Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. **BMC Infectious Diseases**, 10, n. 1, p. 232, 2010.

GERAIS, M. Boletim Epidemiológico Mineiro. GERAIS, S. D. E. D. S. D. M.: Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. I 2015.

KIM, K. S. Acute bacterial meningitis in infants and children. **The Lancet**, 10, n. 1, p. 32-42, 2010.

MCINTYRE, P. B.; O'BRIEN, K. L.; GREENWOOD, B.; VAN DE BEEK, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. **The Lancet**, 380, n. 9854, p. 1703-1711, 2012.

NAMANI, S.; MILENKOVIĆ, Z.; KOCI, B. A prospective study of risk factors for neurological complications in childhood bacterial meningitis. **Jornal de pediatria**, 89, n. 3, p. 256-262, 2013.

OLSON, D.; LAMB, M. M.; GAENSBAUER, J. T.; TODD, J. K. *et al.* Risk factors for death and major morbidity in Guatemalan children with acute bacterial meningitis. **The Pediatric infectious disease journal**, 34, n. 7, p. 724, 2015.

PELKONEN, T.; ROINE, I.; MONTEIRO, L.; CRUZEIRO, M. L. *et al.* Prognostic accuracy of five simple scales in childhood bacterial meningitis. **Scandinavian journal of infectious diseases**, 44, n. 8, p. 557-565, 2012.

SWANSON, D. Meningitis. **Pediatrics in Review**, v.36, p. 514-526, DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.36-12-514>.

VAN DE BEEK, D.; DE GANS, J.; SPANJAARD, L.; WEISFELT, M. *et al.* Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. **New England Journal of Medicine**, 351, n. 18, p. 1849-1859, 2004.

VASILOPOULOU, V. A.; KARANIKA, M.; THEODORIDOU, K.; KATSIOLIS, A. T. *et al.* Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry. **BMC infectious diseases**, 11, n. 1, p. 214, 2011.

REVISÃO DE LITERATURA

Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: A systematic review

Introduction

Acute bacterial meningitis is considered a medical emergency, because it is a life-threatening infection that requires immediate treatment. Diagnosing this disease is not always easy, since the symptoms may be nonspecific, especially in infants, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis is not always available due to clinical conditions and the absence of time for analysis of specific outcomes.^{1,2} In addition, although signs and symptoms of fever, irritability, lethargy, headache, vomiting, and nuchal rigidity are strongly associated with bacterial meningitis, other comorbidities or conditions should be considered in the differential diagnosis, such as viral, fungal, and mycobacterial infections of the central nervous system, rickettsial diseases, arboviroses, leptospirosis, and neck or retropharyngeal abscesses. Noninfectious conditions, such as autoinflammatory vasculitis, Kawasaki disease, brain tumors and drug reactions, should also be considered.

Early diagnosis, identification of the pathogen, and time to initiation of adequate antibiotic therapy are important variables that can improve the clinical outcomes of bacterial meningitis in children. However, even with an early approach and adequate treatment with effective antibiotics, death and neurological sequelae may occur as outcomes of this infection, especially in younger patients.¹⁻⁶

Mortality rates remain extremely high, with a range from 5 to 30% of cases, and approximately 50% of survivors evolve with neurological sequelae.⁵ In children who survive an episode of bacterial meningitis, the most frequent sequelae include hearing loss, developmental delays, and poor school performance.^{2,6} The time of diagnosis of those sequelae may vary according to the type or intensity of the neurological injury.

The main objective of this article is to systematically review the literature, answering the main question: "What are the risk factors associated with worse clinical

outcomes of pediatric bacterial meningitis patients?” For this purpose, the search was conducted by acronym PECOS: population, exposition, comparison, outcome and study type. PECOS was defined as follows: P, infants with bacterial meningitis; E: risk factors; C, without risk factors; O, death or sequelae; and S, original studies.

Methods

Articles were selected according to the recommendations of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocol (PRISMA-P),^{7,8} responsible for coordinating the process of performing meta-analyses and systematic reviews. The review protocol (PROSPERO) was registered at York University under the following identification number: CRD CRD42018089133.

Population, exposure, and outcomes

This systematic review included studies with pediatric patients, who were defined as children aged < 18 years, with a diagnosis of bacterial meningitis that evaluated the presence of risk factors that might influence the clinical outcomes, which ranged from death to different levels of sequelae.

The articles were selected using a structure search strategy in Web of Science, Scopus, Medline, and LILACS. The following Medical Subjects Heading (MeSH) terms were used: “risk factors,” “mortality,” “complications,” “child,” “pediatrics,” “hospitalized child,” and “bacterial meningitis”. These terms were adapted for use with other bibliographic databases in combination with specific database filters for controlled trials. Searches were performed in February 2019 without language restrictions.

Selection criteria

The inclusion criteria reflect those noted above for the participants/populations as well as the following: cross-sectional, case-control, cohort design, and diagnostic studies performed with both males and females younger than 18 years of age and studies that evaluated worsening clinical evolution.

The exclusion criteria were as follows: duplicate publications, studies conducted with adults and elderly individuals, studies that evaluated risk factors for bacterial meningitis but did not associate these factors with a worsening clinical status, studies that evaluated meningitis caused by non-bacterial agents, review studies, experimental studies with animals, and research whose theme was not in accordance with the objective of this review. The types of studies most suitable for this etiological review were mainly observational (analytical) studies that compared groups and produced odds ratios, predictive values, or likelihood ratios (case-control and cohort studies, including both retrospective and prospective studies).

Data analysis and synthesis

Summaries of all articles found were screened by two reviewers independently, in order to identify and remove possible duplicates or studies that did not answer the central question of this review. Those potentially eligible for inclusion underwent comprehensive reading of the full text, and subsequently a decision regarding final selection was made during a consensus meeting. Data were extracted regarding year of publication, country and design of the studies, population characteristics, age of infection, causative pathogen, duration of follow-up, outcomes and statistically significant prognostic factors.

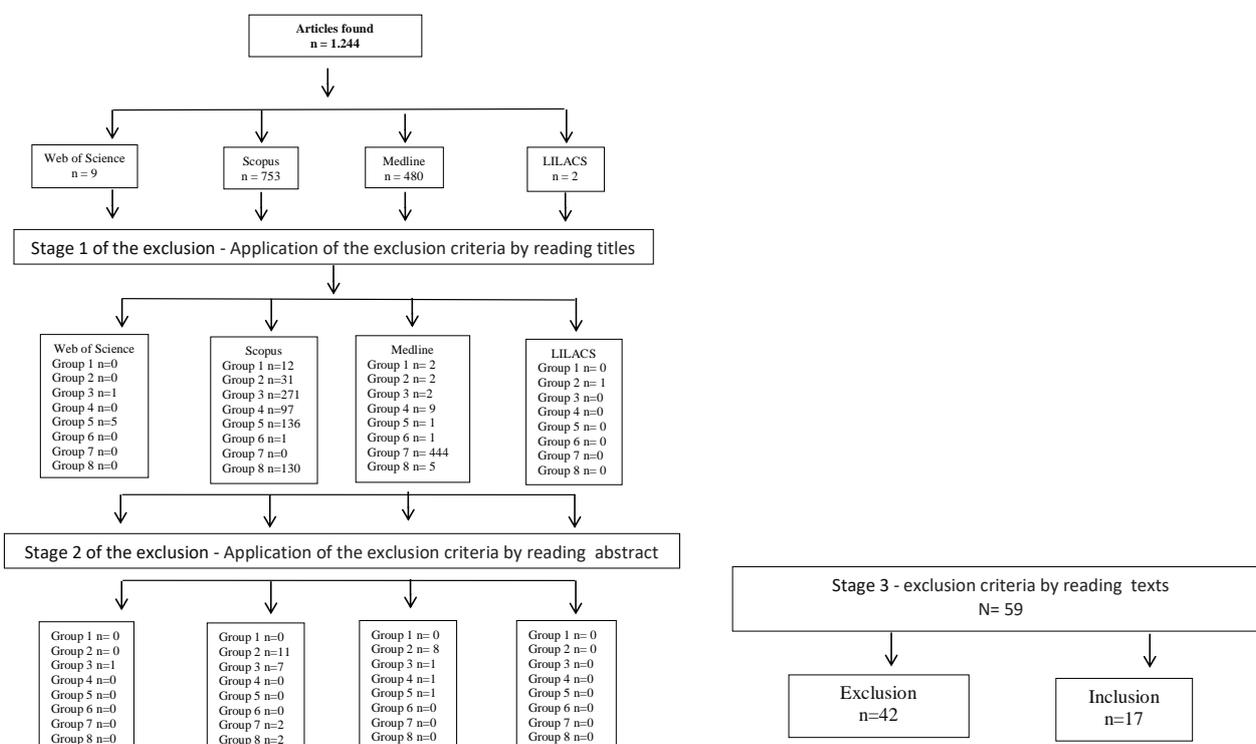
The analysis was carried out according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) approach. The number of studies assessed at each screening level were evidenced in the included PRISMA diagram (Figure 1). The excluded articles were classified as follows: group 1, duplicates; group 2, age group not consistent with the revision proposal (adults or elderly); group 3, articles that did not inform the association of the event with the outcome or only cited one of these two observations; group 4, non-bacterial meningitis; group 5, narrative, systematic review, or meta-analysis articles; group 6, experimental studies; group 7, theme not suitable for the purpose of this review; and finally group 8, studies performed with other bacterial infections.

Studies were assessed for the evaluation of the quality of evidence and to provide a summary of the findings of the included studies by The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE),^{9,10} as recommended by The Cochrane Collaboration. In this approach, observational studies are considered low-quality evidence and randomized trials are considered high-quality evidence. Methodological limitations, inconsistencies, inaccuracies, indirect evidence and publication bias can reduce GRADE score, while magnitude of effect, dose response and control of all plausible confounding factors can increase quality of evidence.^{9,10}

Results

The literature search identified 1244 articles. After methodological screening, seventeen studies were eligible for this systematic review. Figure 1 describes the manuscript inclusion and exclusion steps.

Figure 1 – Stages of the selection process for article inclusion in the systematic review



Among the 17 evaluated studies, 14 were retrospective or prospective cohorts, two were case-control studies, and one was a cross-sectional study. No sample calculation information was available in any of the articles, and only one study was conducted in Brazil (Pernambuco).

A total of 9581 patients aged between 0 days and 18 years were evaluated in the included studies, and a large number of potentially important prognostic factors were presented. The prevalence of unfavorable clinical outcomes, such as sequelae or death, varied between 3 and 44%, with a calculated arithmetic mean of 17.6%. Prevalence estimates of unfavorable outcomes included data from all studies; however, Chang et al.¹¹ and Roine et al.¹² did not mention the ages of the children in their cohorts, and Bargui et al.¹³ did not mention the sample size and thus was excluded from this analysis. The results of the quality assessment are presented in Table 1.

Table 1 – Summary of studies considering risk factors associated with outcome of pediatric bacterial meningitis

Studies	Study design	Quality assessment					Quality
		Methodological bias	Inconsistency	Indirect evidences	Imprecision	Publication bias	
Risk factors associated with the outcome of pediatric bacterial meningitis							
17	8 prospective cohort 6 retrospective cohort 2 case-control 1 cross-sectional	No severe limitation ^a	Severe inconsistency ^b	No important indirect evidence ^c	Severe imprecision ^d	No important publication bias ^e	Very low ^f

a. All the studies were observational, with present a greater risk of bias.

b. Once it was not a meta-analysis, I² was not calculated.

c. Although the studies present methodological differences between themselves and based on PECO question of the review, no serious indirect evidence was observed.

d. The absolute effect (difference between the exposed and non-exposed groups) was not calculated because studies didn't present effect measures.

e. Despite few studies found, an extensive search was conducted in several databases and references of article studies. There was not language restriction.

f. The GRADE quality of evidence in the review was very low, since it has already begun with a low-level evidence once only observational studies were found.

Discussion

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

Age, duration of symptoms at the time of diagnosis, and symptoms/signs suggestive of the clinical severity at admission, such as tachypnea, hemodynamic instability, and metabolic acidosis, were shown to be independent prognostic factors in the vast majority of studies. An age younger than 12 months at the time of diagnosis was considered a risk factor for early neurologic complications, such as hydrocephalus, ventriculitis, subdural effusion, and arthritis, and for long-term sequelae, such as seizure disorder and hearing loss, by Vasilopoulou et al.² and Namani et al.⁵, who conducted cohort studies with a very significant sample. The patient age at diagnosis was not associated with higher mortality, as would be expected if the immature immune status resulted in more severe infections.^{5,8}

Peripheral vasoconstriction was found to be an independent predictor of a poor outcome in Chang's and Kaanesen's studies.^{11,14} Because this condition is considered an earlier sign of cardiovascular compromise than blood pressure in children, it should be considered a valuable predictor of poor outcomes. Approximately two-thirds of early fatalities in pediatric bacterial meningitis cases are a result of septic shock.¹¹ This finding reinforces the idea that the presence of suggestive signs or symptoms of clinical severity at the time of hospital admission can define a poor outcome regardless of the treatment established. The main signs of severity assessed at the time of initial care that were subsequently associated with sequelae or death in the analyzed studies were metabolic acidosis [Odds ratio (OR) 8.31 (95% confidence interval (CI) 2.48-27.92)] and poor skin perfusion [OR 28.72 (95% CI 3.06-268.88)] in a retrospective cohort study with 101 patients conducted by Chang et al.¹¹, impaired consciousness in 4 other studies [OR 3.67 (95% CI 1.79-7.53),¹² OR 2.61 (95% CI 1.44-4.72),¹⁵ OR 14.4 (95% CI 9.42-22.1),¹⁶ and OR 3.47 (95% CI 1.66-7.26)¹⁷], and severe dyspnea [OR 2.42 (95% CI 1.17-5.03)] in a retrospective cohort with 403 patients conducted by Pelkonen et al.¹⁵

The delay from symptom onset to initiation of therapy, which varied from 24 to 72 hours, was independently associated with death, subdural effusion, and sequelae, such as hydrocephalus, cerebral palsy, hearing impairment, and seizure disorder, in 6 studies.^{2,3,13-15,18} These studies were cohort studies developed by Kilpi

et al.,¹⁸ Kaaresen et al.,¹⁴ Pelkonen et al.,¹⁵ Vasilopoulou et al.,² Barbui et al.,¹³ and Oslon et al.³ with a total sample of 3641 patients. In our opinion, this finding can be directly associated with the clinical presentation and the signs and symptoms of severity, since delay of treatment allows increased bacterial multiplication and a stronger outflow of bacterial compounds, leading to brain damage or septic shock.

Pelkonen et al. performed a large cohort study in Angola with 403 patients and reported that secondary and prolonged fevers were independent risk factors for severe neurological sequelae at hospital discharge, including blindness, quadriplegia or paresis, hydrocephalus requiring a shunt, and severe psychomotor retardation.¹⁵ However, secondary and prolonged fevers were not defined and could be considered a source of bias. Kaaresen et al. reported in a smaller retrospective cohort developed in Norway over a 13-year period that 42% of 92 patients developed a secondary fever, which was defined as recurrence of fever after an afebrile period of 24 hours or more during the hospital stay; however, in this case, the secondary fever was not associated with death or later sequelae [OR 0.6 (95% CI 0.2 – 1.9)].¹⁴ Moreover, the authors did not mention whether this secondary or prolonged fever determined a change in the antibiotic treatment (i.e., drug or time) or was associated with suppurative complications, such as subdural effusion, purulent ventriculitis, cerebral abscess, or arthritis, which would explain the difference between the results.

Seizures were found to be independent risk factors for a poor outcome, such as death, subdural effusion, hydrocephalus, and seizure disorder, in seven of the studies. However, this potential risk factor was approached in different ways. For instance, Kaaresen et al., Vasilopoulou et al., Namani et al., and Olson et al. specified that the risk for a poor outcome was associated with early seizure that was present prior to or at the time of hospital admission.^{2,3,14,19} For Wee et al., ICU admission or residual sequelae 5 years after meningitis was associated with development of seizure during the inpatient stay and required antiepileptic drugs [OR 10.6 (95% CI 1.9-60.2)].²⁰ Pelkonen et al. associated seizures at any time point – before, during, or after hospital admission - as an independent predictor of severe neurological sequelae [OR 9.34 (95% CI 3.49-25.00)].¹⁵ Oostenbrik et al. found an association between death, deafness, and mental retardation with atypical convulsions [OR 5.7 (95% CI 1.6-

20.3)].²¹ Importantly, in this study, the authors excluded all meningitis cases caused by *Haemophilus influenzae* type B, which represented nearly 31% of the initially selected patients. This exclusion strategy would interfere not only with the prevalence of sequelae and lethality but also with the identified risk factors, especially when compared with studies developed before the introduction of routine immunization of infants against this pathogen.

Analysis of the risk associated with the causative organism of bacterial meningitis was difficult, because most studies included patients with laboratory and clinical findings suggestive of meningitis but lacked isolation of the etiologic agent using either microbiological or molecular tests.^{2,5,14,21-23} In addition, older studies evaluated Independent predictors of the prognosis during a period before introduction of vaccines, which modified the epidemiology of agents involved in the disease.²⁴ However, Pneumococcal meningitis was identified as an independent risk factor for acute symptomatic seizure, ICU admission, acute complications, such as subdural effusion, ventriculitis, and hydrocephalus, and severe sequelae, such as hearing loss and mental retardation or death, in 7 of the studies.^{16,17,19,20-22,24} Wee et al. conducted a retrospective study of children under 18 years of age who were admitted with acute bacterial meningitis with positive identification of the causative organism from the cerebrospinal fluid. The multivariate analysis showed that risk factors associated with ICU admission, which were used as an indicator of the disease severity, included pneumococcus as the causative organism [OR 5.2 (95% CI 1.5-18.2)].²⁰ The only Brazilian study included in this review, which was conducted by Correa et al., evaluated only patients with bacterial meningitis with a causative organism identified from the cerebrospinal fluid or a positive blood culture. That study found that patients with pneumococcal meningitis were approximately 4 times more likely to develop acute seizures [OR 4.55 (95% CI 1.88-11.00)].¹²

Oostenbrink et al. developed a case control study with 170 patients aged from 1 month to 15 years and found an incidence of *Streptococcus pneumoniae* meningitis of 17%. After a stepwise multivariate analysis, the pathogen *S. pneumoniae* was considered an independent predictor for neurological sequelae with an OR of 9.1 (95% CI 1.5-56.3). However, this study has 2 important limitations: the inclusion of patients

with meningeal irritations with an increased CSF leucocyte count and negative bacterial culture attributed to the use of antimicrobials before the lumbar puncture and the exclusion of meningitis cases caused by *H. influenzae*.²¹ Theodoridou et al. conducted a prospective cohort study with the largest sample, which included 2477 patients aged from 1 month to 14 years who were admitted to Agia Sofia Children's Hospital in Athens from 1974 to 2005. Pneumococcal meningitis was an independent risk factor for development of seizure disorder [OR 10.47 (95% CI 3.24-33.82)], although Oostenbrink et al. included data from patients with laboratory findings consistent with acute bacterial meningitis without isolating the pathogen (29.6%). The long duration of this cohort also contributes bias because of differences in the prevalence of pathogens after introduction of the conjugate *H. influenzae* type b vaccine.²²

The main concern about interpretation of our findings is that they are limited by the age quality and heterogeneity of the literature. Although all of these studies have evaluation of prognostic factors associated with meningitis in pediatric patients as their main objective, the evaluated outcomes are very different, with a range from mild hearing loss to severe neurological complications, suppurative complications, or death. The timing of these outcomes also varies greatly. Some studies evaluated complications only during hospitalization or until hospital discharge,^{11,12,15,21,24} whereas others were able to guarantee follow-up of patients for long periods; for instance, Bargui et al. presents an average follow-up of patients 10 years after hospital discharge.^{5,13,14,19,20} This difference in the follow-up and outcome evaluation also has an impact on the differences in the prevalence of complications found in the different studies. Most studies adequately evaluated the independent values of predictors using multivariate analysis to minimize bias. Only Kilpi et al., Namani et al., and Roine et al. do not cite multivariate adjustments.^{12,18,19}

Another reason for potential differences between studies is the different populations studied. Although all studies were performed on the characteristics of children with bacterial meningitis, the cases were selected using different age, pathogen type, or disease severity criteria, and different definitions of bacterial

meningitis were applied. Finally, the small number of patients with sequelae or death included in these studies would introduce an important bias, which implies a need for other studies to focus on these aspects.

Conclusion

Several plausible and important prognostic factors are proposed for prediction of poor outcomes after bacterial meningitis in childhood. Unfavorable evolution and late diagnosis reduce the chances for a better evolution of the patient and reinforce the importance of a high diagnostic suspicion of meningitis, especially in febrile pictures with nonspecific symptomatology when a clear infectious focus cannot be identified. Early suspicion and antimicrobial treatment improve the chance for a cure without sequelae. The disease still presents high lethality and a high prevalence of associated sequelae in survivors, which range from mild neurological sequelae, such as partial hearing loss and mild cognitive deficits, to severe neurological sequelae, such as epilepsy and mental retardation, even in the post-vaccination era.

Another prognostic factor demonstrated to be related to severity was *S. pneumoniae* as a causative pathogen, which had more pathogenic action than the other bacterial species. Mild neurological complications had a variable prevalence and were not evaluated in all studies, since they were associated with difficulties with the diagnostic criteria, which required specialized outpatient follow-up for a prolonged period after discharge. However, these complications should not be neglected, since they account for a large portion of the children affected by the disease.

References

1. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.
2. Vasilopoulou VA, Karanika M, Theodoridou K, Katsioulis AT, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis.* 2011;11:214.

3. Olson D, Lamb MM, Gaensbauer JT, Todd JK, Halsey NA, Asturias EJ, et al. Risk factors for death and major morbidity in Guatemalan children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:724-8.
4. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-59.
5. Namani S, Milenković Z, Koci B. A prospective study of risk factors for neurological complications in childhood bacterial meningitis. *J Pediatr*. 2013;89:256-62.
6. de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis*. 2010;10:232.
7. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9.
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:726-35.
10. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006;129:174-81.
11. Chang YC, Huang CC, Wang ST, Liu CC, Tsai JJ. Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Neurol*. 1998;18:213-7.
12. Roine I, Peltola H, Fernández J, Zavala I, González Mata A, González Ayala S, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1248-52.
13. Bargui F, D'Agostino I, Mariani-Kurkdjian P, Alberti C, Doit C, Bellier N, et al. Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1365-71.

14. Kaaresen P, Flaegstad T. Prognostic factors in childhood bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 1995;84:873-8.
15. Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkäranta A, Bernardino L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1107-10.
16. McCormick DW, Wilson ML, Mankhambo L, Phiri A, Chimalizeni Y, Kawaza K, et al. Risk Factors for Death and Severe Sequelae in Malawian Children with Bacterial Meningitis, 1997--2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:e54.
17. Corrêa-Lima AR, de Barros Miranda-Filho D, Valença MM, Andrade-Valença L. Risk factors for acute symptomatic seizure in bacterial meningitis in children. *J Child Neurol.* 2015;30:1182-5.
18. Kilpi T, Anttila M, Kallio M, Peltola H. Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:184-8.
19. Namani SA, Koci BM, Milenković Z, Koci R, Qehaja-Buçaj E, Ajazaj L, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Childs Nerv Syst.* 2013;29:275-80.
20. Wee LY, Tanugroho RR, Thoon KC, Chong CY, Choong CT, Krishnamoorthy S, et al. A 15-year retrospective analysis of prognostic factors in childhood bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2016;105:e22-e9.
21. Oostenbrink R, Moons K, Derksen-Lubsen G, Grobbee D, Moll H. Early prediction of neurological sequelae or death after bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2002;91:391-8.
22. Theodoridou K, Vasilopoulou VA, Katsiaflaka A, Theodoridou MN, Roka V, Rachiotis G, et al. Association of treatment for bacterial meningitis with the development of sequelae. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e707-e13.
23. Roine I, Pelkonen T, Bernardino L, Leite M, Kataja M, Pitkäranta A, et al. Factors affecting time to death from start of treatment among children succumbing to bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:789-92.
24. Farag HM, Abdel-Fattah M, Youssri A. Epidemiological, clinical and prognostic profile of acute bacterial meningitis among children in Alexandria, Egypt. *Indian J Med Microbiol.* 2005;23:95.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Definir fatores de risco associados a complicações supurativas, sequelas à alta hospitalar e óbito em meningite bacteriana em pacientes menores de 18 anos, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2018.

Objetivos secundários

- Avaliar o impacto de vacinas meningocócica C conjugada e pneumocócica 10-valente conjugada no perfil de meningites bacterianas no estado de Minas Gerais.
- Descrever manifestações clínicas e laboratoriais de crianças internadas com diagnóstico de meningite bacteriana.

MÉTODOS

Delineamento

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva de todas crianças entre 0 e 18 anos admitidas no Hospital Infantil João Paulo II, da Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), com diagnóstico de meningite bacteriana no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2018.

Local do estudo

O Hospital Infantil João Paulo II é a nova denominação do Centro Geral de Pediatria, desde fevereiro de 2007. O Centro Geral de Pediatria foi criado em 01/04/1982, sucedendo ao Centro Hospitalar de Doenças Transmissíveis / CHDT, criado em 05/11/71. O hospital é referência em Doenças Infecciosas para as macrorregiões do Estado de Minas Gerais e dos municípios que compõem a

microrregião e a Região Metropolitana de Belo Horizonte, oferecendo tratamento gratuito vinculado ao Sistema Único de Saúde.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de meningite bacteriana internados no Hospital Infantil João Paulo II.

Pacientes com diagnóstico confirmado de meningite bacteriana, cujas informações não tenham sido possíveis resgatar através dos registros de prontuário ou fichas de notificação do SINAN, impossibilitando a avaliação de desfecho clínico final, foram excluídos das análises.

Definições

Foram considerados casos confirmados de meningite bacteriana aqueles nos quais a criança apresentava quadro clínico compatível, associado a (1) cultura de líquido (LCR) positiva para patógeno não contaminante; ou (2) teste de aglutinação de látex ou reação em cadeia de polimerase (PCR) positivo para Hib, Spn ou Nmn em amostra de líquido; ou (3) cultura ou PCR de sangue periférico positiva para possível patógeno, associado a um aumento de celularidade (>10 cel/mL) e/ou proteína (>40 /mL) em amostra de LCR e redução de glicorraquia abaixo de 2/3 da glicemia capilar. Foram considerados como contaminantes os microrganismos comuns de pele (difteróides, *Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp, estafilococos coagulase negativo) identificados em amostra única.

Variáveis preditoras

Sinais e sintomas à admissão, idade, perfil quimiocitológico do líquido cefalorraquidiano e agente etiológico.

Desfechos

Os desfechos avaliados foram classificados como a) morte; b) complicação supurativa durante período de internação (abscesso ou empiema diagnosticados através de neuroimagem) c) sobrevida associada a sequela neurológica em ocasião da alta hospitalar (hidrocefalia com necessidade de derivação ventriculoperitoneal, crises epilépticas com necessidade de uso ambulatorial de anticonvulsivante, déficit motor diagnosticado clinicamente, déficit cognitivo diagnosticado após avaliação de equipe da neuropediatria, déficit auditivo diagnosticado por avaliação otorrinolaringológica); e) sobrevida sem sequela diagnosticada à ocasião da alta hospitalar.

Foi considerado déficit cognitivo qualquer evidência de dificuldade de aprendizado geral, não apenas acadêmico, ou comprometimento de comportamento adaptativo que influenciasse na capacidade de autonomia da criança, comparada àquela relatada pela família em ocasião prévia ao evento infeccioso.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através de informações obtidas do prontuário médico, ficha de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e de resultados de exames, incluídos no trabalho por meio de informações do Serviço de Epidemiologia e Vigilância Hospitalar, com preenchimento de questionário padronizado, elaborado para este estudo contendo variáveis preditoras e desfechos clínicos. A coleta foi realizada por acadêmicos de medicina, previamente treinados por médicos pediatras com área de atuação em infectologia, integrantes da equipe pesquisadora.

Cálculo amostral

Um tamanho amostral de pelo menos 150 crianças obteria 90% de poder estatístico na estimativa do percentual de óbito, considerado o desfecho mais importante a ser estudado. Admitiu-se que esse valor na população seria de 13,9%

(FARAG; ABDEL-FATTAH; YOUSSEFI, 2005) e aplicou-se uma precisão de 10%. Nos cálculos, o teste Z para uma proporção, ao nível de significância de 0,05 e o software Minitab 17 foram considerados.

Análises estatísticas

As análises foram realizadas utilizando o *software* Statistical Package for Scientific Science (SPSS), versão 21. A fase exploratória dos dados foi realizada por meio da obtenção de medidas-resumo. Para as variáveis contínuas, foram calculadas as médias e medianas. Testes de normalidade foram realizados para cada variável, permitindo a escolha do procedimento estatístico mais adequado. Para comparação de médias foi utilizado o teste *t de Student* e *Análise de Variância (ANOVA)*, e para as medianas, o teste de *Wilcoxon (Mann-Whitney)* e *Kruskal Wallis*. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do χ^2 . Foram utilizadas razões de chance (*odds ratio* (OR)) com intervalo de confiança (IC) de 95% para quantificar a associação entre as variáveis investigadas e o agente etiológico dos pacientes internados com meningite, e desfechos clínicos. A análise multivariada foi realizada utilizando um modelo de regressão logística na seguinte sequência: seleção preliminar das variáveis da análise exploratória, com inclusão no modelo multivariado das variáveis preditoras que apresentaram $p < 0,20$. Foram construídos modelos completos com todas as variáveis selecionadas para a análise e o descarte sucessivo das variáveis que não alteravam, de modo significativo, as OR relativas e os intervalos de confiança. Para a construção do modelo final o nível de significância utilizado foi de 0,05. A avaliação dos modelos foi realizada utilizando o teste de razão da verossimilhança.

Considerações Éticas

Não foram feitas intervenções na rotina de atendimento dos pacientes durante a internação. Não foram realizados procedimentos ou coleta de material além daqueles que já fazem parte do protocolo assistencial ou de vigilância do serviço. Dessa maneira, foi solicitada e concedida dispensa de utilização do termo de consentimento livre e esclarecido. Os autores garantem o cumprimento da Resolução

510/2016 do CNS-MS e a manutenção do sigilo quanto às informações pessoais dos sujeitos envolvidos, se comprometendo a não divulgar nomes, iniciais, imagens ou qualquer dado que possibilite sua identificação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO (Artigo Final)

Introdução

As meningites têm distribuição mundial e são consideradas um grave problema de saúde pública pela sua magnitude, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social. Entre as causas infecciosas, a meningite bacteriana é considerada uma emergência médica por ser infecção ameaçadora à vida e demandar instituição de tratamento imediato (BRASIL, 2016b).

Apesar da redução da incidência da doença, após introdução no calendário vacinal de cobertura para seus principais agentes, as meningites bacterianas ainda se mostram significativamente responsáveis por alta morbidade e mortalidade em crianças de todo o mundo, (MCINTYRE; O'BRIEN; GREENWOOD; VAN DE BEEK, 2012; SWANSON, 2015). Segundo dados do Ministério da Saúde, durante o ano de 2018, foram registrados 6441 casos de meningites bacterianas e 1104 óbitos pela doença em todo o país. A letalidade variou entre 9 e 31%, de acordo com o agente etiológico (BRASIL, 2019b). No estado de Minas Gerais, conforme os últimos dados divulgados pela Secretaria do Estado, durante o primeiro semestre de 2015 foram confirmados 424 casos de meningite, correspondendo a uma taxa de incidência de 2,03/100 mil habitantes. No mesmo período, foram registrados 70 óbitos, gerando uma taxa de letalidade de 16,5%(GERAIS, 2015).

Dentre as crianças que sobrevivem a um episódio de meningite bacteriana, até 50% podem apresentar sequelas neurológicas que variam desde perda auditiva neurossensorial, até déficit motor, epilepsia, atraso de desenvolvimento e mau rendimento escolar (DE JONGE; VAN FURTH; WASSENAAR; GEMKE *et al.*, 2010; NAMANI; MILENKOVIĆ; KOCI, 2013; OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD *et al.*,

2015). Na assistência pediátrica, esses possíveis déficits são potencialmente mais impactantes, pois mesmo uma perda focal pode prejudicar a interação da criança com o meio ambiente, prejudicando ainda mais a aquisição de habilidades sensório-motoras e, como consequência, o desenvolvimento neurocognitivo.

Associado a essa manutenção de elevada morbimortalidade, cresce a preocupação com os movimentos contemporâneos antivacinas. Em 2018, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), em conjunto com a Organização Mundial de Saúde (OMS), divulgou relatório que evidencia queda importante da cobertura vacinal no Brasil. No relatório, a queda na adesão vacinal pela população brasileira é demonstrada em relação às diversas vacinas, chegando a níveis preocupantes, como os 78,2% de cobertura atingidos em 2017 pela vacina tríplice bacteriana (difteria, tétano e coqueluche – DTP). Em relação às vacinas conjugadas contra meningite, em 2018 a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) atingiu sua pior taxa de cobertura vacinal (83%) desde sua introdução no Programa Nacional de Imunização (PNI), em 1999. No mesmo período, a vacina conjugada pneumocócica atingiu apenas 84% da população alvo a ser imunizada. As vacinas meningocócicas não foram contempladas no relatório (UNICEF, 2018).

A identificação de fatores de risco para desfechos graves em crianças diagnosticadas com meningite e o desenvolvimento de escala de risco clínico, auxilia na definição de pacientes que poderiam beneficiar-se de intervenções terapêuticas mais agressivas, como por exemplo monitorização em Unidade de Terapia Intensiva ou uso de antibioticoterapia de largo espectro, de modo a tentar reduzir prognósticos desfavoráveis. Alguns fatores prognósticos foram previamente descritos para pacientes pediátricos, porém a maioria dos estudos considerou como critérios diagnósticos de meningite bacteriana a clínica compatível, associada a alterações liquóricas inespecíficas, como aumento de celularidade, proteinorraquia e hipoglicorraquia, sem no entanto, correlacionar à identificação de agente etiológico (OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD *et al.*, 2015; PELKONEN; ROINE; MONTEIRO; CORREIA *et al.*, 2009; VAN DE BEEK; DE GANS; SPANJAARD; WEISFELT *et al.*, 2004; VASILOPOULOU; KARANIKA; THEODORIDOU;

KATSIOULIS *et al.*, 2011). Este estudo tem por objetivo definir fatores de risco associados a complicações supurativas, sequelas a curto prazo e óbito em meningite bacteriana com agente etiológico confirmado, em serviço de referência para o atendimento de doenças infecciosas em pacientes pediátricos no estado de Minas Gerais.

Pacientes e Metodologia

Delineamento e local

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, realizado no Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII) da Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2018. O serviço é referência em Doenças Infecciosas para todo Estado de Minas, vinculado ao sistema público de saúde, possui 145 leitos, divididos entre urgência, unidade de internação e cuidados intensivos, com uma média mensal de 4000 atendimentos de urgência e 400 internações.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos pacientes de 0 a 18 anos, com diagnóstico de meningite bacteriana com agente etiológico confirmado, admitidos no serviço, durante o período do estudo. Pacientes com diagnóstico confirmado de meningite bacteriana, cujas informações não tenham sido possíveis resgatar através dos registros de prontuário ou fichas de notificação do SINAN, impossibilitando a avaliação de desfecho clínico final, foram excluídos do estudo.

Amostra

Um tamanho amostral de pelo menos 150 crianças obteria 90% de poder estatístico na estimativa do percentual de óbito, considerado o desfecho mais importante a ser estudado. Admitiu-se que esse valor na população seria de 13,9% (FARAG; ABDEL-FATTAH; YOUSSEFI, 2005) e aplicou-se uma precisão de 10%. Nos

cálculos, o teste Z para uma proporção, ao nível de significância de 0,05 e o software Minitab 17 foram considerados.

Definições

As manifestações clínicas em lactentes com meningite bacteriana são geralmente pouco específicas, sendo comum relato de vômitos, sonolência e choro inconsolável, associados a febre ou hipotermia e crises convulsivas. Em crianças maiores, a evolução clínica habitual ocorre em poucos dias, com história progressiva de febre, cefaleia, letargia, irritabilidade, confusão mental, fotofobia, vômitos, dor cervical e rigidez de nuca. De maneira menos comum, a progressão dos sinais e sintomas pode ocorrer subitamente, em poucas horas. Crises convulsivas podem estar presentes de maneira previa ao diagnóstico (SWANSON, 2015).

O diagnóstico de meningite bacteriana foi considerado para pacientes com clínica compatível associada a: (a) alterações quimiofisiológicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) - diminuição de glicose abaixo de 2/3 da glicemia capilar, aumento de proteínas (>40/mg) e leucócitos (>10 cel/mg), com predomínio de polimorfonucleares, e (b) isolamento de agente etiológico através de cultura, teste de aglutinação de látex ou reação em cadeia de polimerase (PCR) em amostra de LCR ou sangue periférico.

As coletas de sangue periférico foram realizadas sob técnica asséptica, por enfermeiros ou técnicos de enfermagem capacitados, integrantes da equipe assistencial ou do suporte diagnóstico (laboratório), vinculados ao HIJPII. As punções lombares foram realizadas sob técnica asséptica, por médicos residentes em pediatria, supervisionados por pediatras com área de atuação em infectologia, neurologia ou cuidados intensivos. Todos os materiais foram devidamente identificados com nome do paciente, número do prontuário, data e responsável pela coleta, sendo encaminhados imediatamente para o laboratório local. As análises foram realizadas pelo serviço de análises bioquímicas e microbiologia do Hospital João XXIII, conforme fluxo interno da FHEMIG. Parte das amostras de soro, hemocultura e LCR foram ainda

encaminhadas para o laboratório central do estado – Fundação Ezequiel Dias (FUNED), onde foram submetidas a análise de cultura, teste de aglutinação em látex e PCR para *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumoniae* (Spn) e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib).

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através de informações obtidas dos prontuários médicos, ficha de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e de resultados de exames, incluídos no trabalho por meio de informações do Serviço de Epidemiologia e Vigilância Hospitalar, com preenchimento de questionário padronizado, elaborado para este estudo, contendo variáveis preditoras e desfechos clínicos. A coleta foi realizada por acadêmicos de medicina, previamente treinados por médicos pediatras com área de atuação em infectologia, integrantes da equipe pesquisadora.

Foram consideradas variáveis preditoras: sinais e sintomas à admissão, sexo, idade ao diagnóstico, perfil quimiofisiológico do LCR e agente etiológico. Os desfechos avaliados foram classificados como a) complicação supurativa durante período de internação (abscesso ou empiema diagnosticados através de neuroimagem) b) sobrevida associada a sequela neurológica em ocasião da alta hospitalar (hidrocefalia com necessidade de derivação ventriculoperitoneal, crise epiléptica com necessidade de uso ambulatorial de anticonvulsivante, déficit motor ou déficit cognitivo diagnosticado após avaliação de equipe da neuropediatria, déficit auditivo diagnosticado por avaliação otorrinolaringológica); c) sobrevida sem sequela a curto prazo; d) morte.

Foi considerado déficit cognitivo qualquer evidência de dificuldade de aprendizado geral, não apenas acadêmico, ou comprometimento de comportamento adaptativo que influenciasse na capacidade de autonomia da criança, comparada àquela relatada pela família em ocasião prévia ao evento infeccioso.

Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando o *software* Statistical Package for Scientific Science (SPSS), versão 21. A fase exploratória dos dados foi realizada por meio da obtenção de medidas-resumo. Para as variáveis contínuas, foram calculadas as médias e medianas. Testes de normalidade foram realizados para cada variável, permitindo a escolha do procedimento estatístico mais adequado. Para comparação de médias foi utilizado o teste *t de Student* e *Análise de Variância (ANOVA)*, e para as medianas, o teste de *Wilcoxon (Mann-Whitney)* e *Kruskal Wallis*. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do χ^2 . Foram utilizadas razões de chance (*odds ratio* (OR)) com intervalo de confiança (IC) de 95% para quantificar a associação entre as variáveis investigadas e o agente etiológico dos pacientes internados com meningite, e desfechos clínicos. A análise multivariada foi realizada utilizando um modelo de regressão logística na seguinte sequência: seleção preliminar das variáveis da análise exploratória, com inclusão no modelo multivariado das variáveis preditoras que apresentaram $p < 0,20$. Foram construídos modelos completos com todas as variáveis selecionadas para a análise e o descarte sucessivo das variáveis que não alteravam, de modo significativo, as OR relativas e os intervalos de confiança. Para a construção do modelo final o nível de significância utilizado foi de 0,05. A avaliação dos modelos foi realizada utilizando o teste de razão da verossimilhança.

Considerações Éticas

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelos Comitês de Ensino e Pesquisa da FHEMIG e da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Resultados

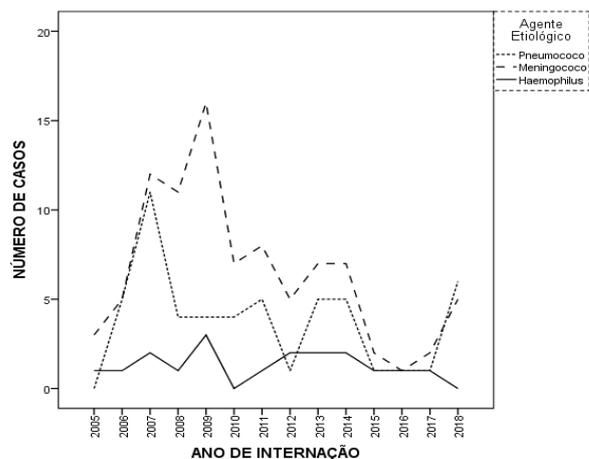
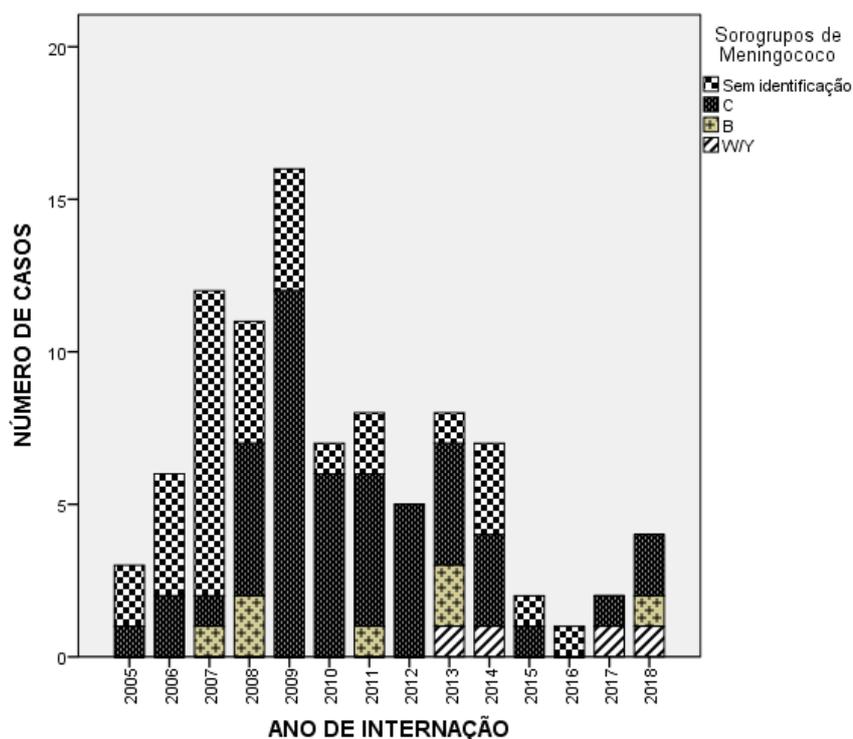
Durante o período da coorte, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2018, o Hospital Infantil João Paulo II foi responsável pelo atendimento de 1875 casos suspeitos de meningite. Destes, 1468 foram confirmados, sendo 840 consideradas de etiologia bacteriana, de acordo com características clínicas e quimiocitológicas do LCR: diminuição de glicose, aumento de proteínas e leucócitos, com predomínio de

polimorfonucleares. Em 178 desses casos, foi possível a identificação de agente etiológico através de cultura, teste de aglutinação de látex ou PCR em amostra de LCR ou sangue periférico. Para a análise a seguir, foram considerados apenas as meningites bacterianas com agente etiológico confirmado.

Dentre os pacientes estudados, houve predomínio discreto do sexo masculino (52%). A idade variou de 0 meses a 17 anos, com mediana de 43,4 meses e a faixa etária predominante foi de menores de 1 ano, que engloba 36% dos pacientes estudados. As meningites meningocócicas foram as mais prevalentes, respondendo por 51% dos casos, seguidas das meningites pneumocócicas (31%) e meningites por Hib (10%). *Streptococcus agalactiae* foi identificado em 2 pacientes, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* e *Salmonella sp* foram responsáveis por casos isolados.

Conforme evidenciado no gráfico 1, observa-se uma tendência de estabilidade quanto ao número de meningites causadas por Hib ao longo dos anos da coorte. Enquanto isso, NmN e Spn apresentam tendência à redução de frequência de ocorrência, principalmente após 2010, ano de introdução das vacinas conjugadas no PNI. NmN apresentou uma redução de cerca de 48% em sua frequência, saindo de uma média de 9,4 casos/ano, no período entre 2005 e 2009, para 4,9 casos/ano entre 2010 e 2018. O Spn apresentou redução de 30%, saindo de uma média de 4,8 casos/ano no primeiro período, para 3,4 casos/ano no período pós vacinal.

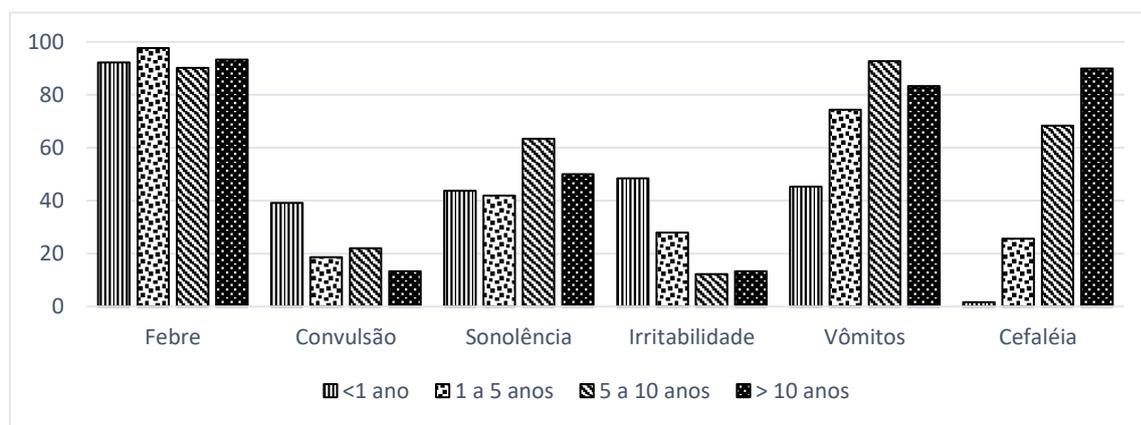
Ao avaliarmos as meningites meningocócicas, foi possível a identificação do sorogrupo responsável pela doença em 60 dos 91 casos (66%). O sorogrupo C foi o mais prevalente, respondendo por 82% deles, seguido pelo sorogrupo B (12%) e WY135 (6%). A emergência dos sorogrupos WY135 ocorreu de maneira mais evidente a partir do ano de 2013, conforme evidenciado no gráfico 2.

Gráfico 1 – Evolução de meningites bacterianas por agente etiológico (2005-2018)**Gráfico 2 – Distribuição dos casos de meningite meningocócica de acordo com sorogrupo (2005-2018)**

Os principais achados clínicos à admissão foram: febre (93,1%), vômito (67,9%), sonolência (47,8%), cefaleia (36,5%), irritabilidade (28,3%) e crise convulsiva

(26,4%). Ao avaliar-se sintomatologia de acordo com a faixa etária, percebe-se que a febre é o sintoma mais constante, variando entre 90,2% e 97,7%. Convulsão e irritabilidade são achados mais prevalentes em menores de 1 ano, enquanto presença de vômitos e cefaleia tornam-se mais evidentes em crianças maiores, conforme apresentado no gráfico 3.

Gráfico 3 – Avaliação da sintomatologia de meningite bacteriana por faixa etária



Dentre os lactentes menores de 1 ano de idade, 39% apresentaram abaulamento de fontanela ao exame físico inicial. Nas crianças maiores de 1 ano, 63% apresentaram rigidez de nuca, 42% sinal de Brudzinski e 35,2% sinal de Kerning positivos. 27% dos pacientes com diagnóstico confirmado não apresentaram nenhum dos sinais meníngeos, havendo correlação estatisticamente significativa entre idade e ausência desses achados ($p < 0,001$). A média de idade dos pacientes com meningite e que não apresentaram nenhum dos sinais meníngeos foi de 34 meses, versus 63 meses no grupo de pacientes com pelo menos um dos achados ao exame físico.

A presença de crise convulsiva à admissão apresentou associação estatisticamente significativa com Spn ($p < 0,001$), enquanto manifestações hemorrágicas, definidas como presença de petéquias, sufusões ou sangramentos, foram associadas com NmN ($p < 0,001$). Em relação aos achados quimiocitológicos do LCR, comparados de acordo com o agente etiológico, não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros de glicorraquia e proteinorraquia (Tabela

1). A celularidade apresentou aumento mais expressivo em pacientes com meningite meningocócica, com mediana de 1900 cel/mm³ (IIQ:25-75% 790-5970), $p < 0,001$.

Tabela 1 – Comparação das características quimio citológicas do líquido cefalorraquidiano de acordo com agente etiológico das meningites bacterianas (2005 – 2018)

Características	Agente Etiológico			p
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>H. influenzae</i> tipo B	
Quimio citológicas do LCR	n	n	N	
Glucose level (mg/dL)				
Mediana - IIQ:25-75%	16 (1-36)	20 (5-46)	20 (16,8-24)	0,27
Proteínas (mg/dL)				
Mediana - IIQ:25-75%	250 (161-378,5)	260 (124,3-388,1)	177 (99,6-241,3)	0,11
Celulas leucocitos (cel/mm³)				
Mediana - IIQ:25-75%	445,0 (96-931)	1900 (790-5970)	588,5 (211-2775)	0,00

A prevalência de sequelas neurológicas à alta hospitalar foi de 12,4%. Dentre as sequelas diagnosticadas, destacam-se déficit auditivo (41%) e déficit cognitivo (9%). Crises epilépticas, distúrbios vestibulares ou hidrocefalia foram descritos em um caso cada um, com um total de 13,5% dos casos. Após análise univariada, faixa etária menor que 1 ano ($p 0,025$), Spn ($p 0,002$) e a presença de déficits motores à admissão ($p 0,037$) foram identificados como fatores de risco para sequelas neurológicas, conforme evidenciado na Tabela 2 a seguir. Oito pacientes da coorte não foram incluídos na análise de sequelas devido indisponibilidade de informações sobre o desfecho avaliado.

Tabela 2 - Análise comparativa das características dos pacientes com meningite bacteriana de acordo com sequela à alta hospitalar.

CARACTERÍSTICAS	SEQUELA		P
	sim	não	
Sexo			
Masculino	10	77	
Feminino	12	71	
Total	22	148	0,364
Idade (faixa etária)			
< 1 ano (n 62)	14	48	
1-5 anos (n 39)	1	38	
5-10 anos (n 40)		4	36
>10 anos (n 29)	3	26	
Total	22	148	0,025
Diagnóstico			
Meningite pneumocócica (n 50)	12	38	
Meningite meningocócica (n 87)	5	82	
Meningite <i>Haemophilus</i> (n 17)	5	12	
Total	22	132	0,002
Glicose			
Mediana - IIQ:25-75%	50 (5-25)	20 (4,5-41,5)	0,384
Proteínas			
Mediana - IIQ:25-75%	211 (154,5-483,8)	240,7 (124,8-388)	0,350
Células			
Mediana - IIQ:25-75%	689 (174,8-2413,8)	935,5(187,5-3712,5)	0,605
Convulsões à admissão			
Não	19	113	
Sim	9	35	
Total	22	148	0,075
Alterações motoras			
Não	14	123	
Sim	8	25	
Total	22	148	0,037
Alteração visual			
Não	22	141	

				43
Sim	0	7		
Total	22	148	0,372	
Osteoarticular				
Não	22	145		
Sim	0	3		
Total	22	148	0,658	
Respiratório				
Não	19	141		
Sim	3	7		
Total	22	148	0,124	
Gastrointestinais				
Não	20	140		
Sim	2	8		
Total	22	148	0,380	
HIC/Déficit focal				
Não	21	147		
Sim	1	1		
Total	22	148		0
			,243	
Manifestações				
hemorrágicas				
Não	21	122		
Sim	1	26		
Total	22	148	0,098	
Alteração de				
sensório				
Não	21	141		
Sim	1	7		
Total	22	148	0,723	
Gravidade Clínica				
Não	15	124		
Sim	7	24		
Total	22	148	0,076	

Em análise multivariada, houve associação dos agentes etiológicos Spn (p 0,006) e Hib (p 0,004) com diagnóstico de sequela em ocasião da alta hospitalar, apresentando um risco relativo (RR) de 5,18 quando comparados aos pacientes com meningite bacteriana por Nmn.

Um total de 33 pacientes (19%) evoluíram com complicações supurativas, que englobam diagnósticos de empiema subdural, abscesso cerebral, trombose séptica de seios e ventriculite. Idade < 1 ano ($p < 0,001$), Spn ($p 0,016$), presença de crise convulsivas à admissão ($p 0,002$) e manifestações hemorrágicas ($p 0,016$) foram definidos como fatores de risco em análise univariada. A análise comparativa de todos os 178 pacientes em relação às complicações supurativas encontra-se descrita na tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Análise comparativa das características dos pacientes internados com meningite de acordo com complicação supurativa.

Características	Complicação		p
	Supurativa sim	não	
Sexo			
Masculino	17	76	0,539
Feminino	16	69	
Total	33	145	
Idade (faixa etária)			
< 1 ano (n 64)	26	38	< 0,001
1-5 anos (n 43)	4	39	
5-10 anos (n 41)	2	39	
>10 anos (n 30)	1	29	
Total	33	145	
Total	33	145	
Diagnóstico			
Meningite pneumocócica (n 53)	13	40	0,016
Meningite meningocócica (n 91)	8	83	
Meningite <i>Haemophilus</i> (n 18)	5	13	
Total	26	136	
Convulsões à admissão			
Não	17	115	0,002
Sim	16	30	
Total	33	145	
Alterações motoras			

Não	23	121	
Sim	10	24	
Total	33	145	0,063
Alteração visual			
Não	31	138	
Sim	2	7	
Total	33	145	0,523
Osteoarticular			
Não	0	3	
Sim	33	142	
Total	33	145	0,538
Respiratório			
Não	29	139	
Sim	4	6	
Total	33	145	0,091
Gastrointestinais			
Não	3	8	
Sim	30	137	
Total	33	145	0,33
HIC/Déficit focal			
Não	33	141	
Sim	0	4	
Total	33	145	0,437
Manifestações			
hemorrágicas			
Não	1	27	
Sim	32	118	
Total	33	145	0,016
Alteração de sensório			
Não	0	9	
Sim	33	136	
Total	33	145	0,151
Gravidade Clínica			
Não	8	23	
Sim	25	122	
Total	33	145	0,184

Idade ao diagnóstico menor que 1 ano e crise convulsiva à admissão permaneceram como fatores de risco independentes para complicações supurativas,

após análise multivariada. Idade apresentou p 0,008 com RR 16,26 (CI 95% 2,06-128,6) e crise convulsiva p de 0,038 com RR 2,53 (CI 95% 1,05-6,08).

Um total de 22 (12,4%) dos 178 pacientes estudados evoluíram para óbito. O mecanismo de morte nesses pacientes foi predominantemente hemodinâmico (choque séptico com consequente falência múltipla de órgãos) em 53% dos casos e predominantemente neurológico, com diagnóstico de morte encefálica ou choque neurogênico, em 47% dos casos.

Sexo, idade, agente etiológico, alteração de sensório, sintomas osteoarticulares ou respiratórios prévios e a presença de déficit focal ou manifestações hemorrágicas ao exame inicial não foram associados a aumento de mortalidade em nossa coorte. Em análise univariada, foram considerados fatores de risco para óbito a idade menor que 1 ano (p 0,02), menor celularidade no LCR, com mediana de 198 cel/mm³ (IIQ:25-75% 38-800) e p 0,013, presença de crises convulsivas (p 0,002), história de sintomas gastrointestinais (p 0,033) ou sinais de gravidade clínica (p 0,019) à admissão, definidos como achados sugestivos de instabilidade hemodinâmica, como perfusão capilar lentificada, hipotensão, bradicardia, gemência, extremidades frias, palidez ou hipóxia.

Tabela 4 - Análise comparativa das características dos pacientes internados com meningite bacteriana de acordo com óbito.

Características			P
	SIM	NAO	
Sexo			
Masculino	12	81	
Feminino	10	75	
Total	22	156	0,5
Idade (faixa etária)			
< 1 ano (n 64)	13	51	
1-5 anos (n 43)	4	39	
5-10 anos (n 41)	4	37	
>10 anos (n 30)	1	29	
Total	22	156	0,02

Diagnóstico			
Meningite pneumocócica (n 53)	10	43	
Meningite meningocócica (n 91)	9	82	
Meningite Haemophilus (n 18)	1	17	
Total	20	156	0,187
Glicose			
Mediana - IIQ:25-75%	2(10-36)	20 (5-38,3)	0,950
Proteínas			
Mediana - IIQ:25-75%	257 (155-658)	222 (127-377)	0,228
Células			
Mediana - IIQ:25-75%	198 (35-800)	1035 (220-3925)	0,013
Convulsões à admissão			
Não	10	122	
Sim	12	34	
Total	22	156	0,002
Alterações motoras			
Não	18	126	
Sim	4	30	
Total	22	156	0,586
Alteração visual			
Não	21	148	
Sim	1	8	
Total	22	156	0,692
Osteoarticular			
Não	21	154	
Sim	1	2	
Total	22	156	0,328
Respiratório			
Não	20	148	
Sim	2	8	
Total	22	156	0,357
Gastrointestinais			
Não	18	149	
Sim	4	7	
Total	22	156	0,033
HIC/Déficit focal			
Não	21	153	
Sim	1	3	
Total	22	156	0,413

Manifestações hemorrágicas			
Não	16	134	
Sim	6	22	
Total	22	156	0,105
Alteração de sensório			
Não	21	148	
Sim	1	8	
Total	22	156	0,692
Gravidade Clínica			
Não	14	133	
Sim	8	23	
Total	22	156	0,019

Após análise multivariada, foram considerados fatores de risco independentes para óbito a presença de sintomas gastrointestinais, com p de 0,02 e RR 5,066 (CI 95% 1,29-19,87), além de sinais de gravidade clínica em avaliação inicial, p 0,015 e RR 3,453 (1,27-9,39).

Discussão

A coorte em questão é de extrema importância pois foi primeiro estudo realizado no estado de Minas Gerais (MG) a incluir, em sua análise, amostra tão significativa de pacientes pediátricos, sendo todos eles com agente etiológico confirmado. Considerando que o HIJPII é responsável pelo atendimento de 20% de meningites em crianças mineiras, podemos presumir que tanto a descrição epidemiológica quanto a avaliação de fatores de risco associados a desfechos clínicos desfavoráveis, caracterizam de maneira satisfatória o cenário das meningites bacterianas no estado.

O perfil dos pacientes incluídos na coorte é semelhante ao descrito por autores que avaliaram perfil epidemiológico das meningites em crianças, e mostravam maior prevalência da infecção em lactentes, bem como predomínio discreto do sexo

masculino (BRASIL, 2019a; MANTESE; HIRANO; SANTOS; SILVA *et al.*, 2002; ROMANELLI; ARAÚJO; DIAS; BOUCINHAS *et al.*, 2002).

A distribuição de agentes etiológicos identificados é concordante com os últimos dados divulgados pelo Ministério da Saúde e vão de encontro à tendência de comportamento a nível internacional, pós era vacinal (BRASIL, 2016a; 2019a; b; SWANSON, 2015; TACON; FLOWER, 2012). A prevalência relativamente aumentada de Hib, quando comparada aos dados do último boletim epidemiológico publicado pelo ministério da saúde (BRASIL, 2019a), pode ser justificada pela idade da população estudada. Os casos de meningite por Hib predominam em pacientes menores de 5 anos, que respondem a 60% do banco de dados avaliado. Na análise realizada pelo Ministério da Saúde, foram incluídos pacientes adultos e idosos, gerando uma redução proporcional da prevalência de meningite por esse agente. Ainda em relação ao Hib, foi possível perceber uma tendência a estabilidade do número de casos ao longo dos anos, que pode ser justificada pelo fato do estudo ter sido iniciado em período posterior à introdução da vacina conjugada contra o agente no PNI. No caso de Nmn e Spn, ambas as vacinas foram introduzidas durante o ano de 2010, observando-se uma tendência a redução da incidência de meningites pelos agentes após esse período (BRASIL, 2013).

Em relação aos casos de meningite meningocócica, apesar dos dados analisados incluírem também período pós introdução da vacina meningocócica conjugada contra sorogrupo C no PNI, ainda houve predomínio importante do sorogrupo C, responsável por 84% dos casos identificados nessa coorte e principal sorogrupo causador de doença meningocócica no Brasil (BEREZIN, 2015; BRASIL, 2016a). A distribuição dos casos de acordo com os demais sorotipos é compatível com dados do Estado de São Paulo, que apresenta os maiores coeficientes da doença meningocócica reportados no país, com predomínio do sorogrupo C (82,5%), seguido pelos sorogrupos B (10,9%), W (6%) e Y (1,2%) (BEREZIN, 2015). Embora indiscutivelmente o Meningococo C seja o responsável pela grande maioria dos casos no Brasil, tornando a vacina exclusiva contra o sorogrupo C responsável pela redução do número total de casos da doença, deve-se atentar ao aumento proporcional dos

sorogrupos não contemplados pela vacina, de modo especial os sorogrupos W e Y, anteriormente não descritos no país. A preocupação em relação à circulação dos novos sorogrupos em território brasileiro deve ser alvo de ações de saúde pública, como a atual proposta de ampliação da cobertura vacinal, com implementação da vacina conjugada contra os sorogrupos A, C, W e Y.

A apresentação clínica da meningite bacteriana em crianças varia dependendo da idade do paciente, bem como do tempo de evolução da doença. A febre foi o achado clínico mais prevalente nos pacientes da coorte. Crises convulsivas e irritabilidade predominaram em menores de 1 ano, dados concordantes com estudos prévios que identificaram que cerca de 20 a 50% dos lactentes apresentavam, como manifestação inicial da infecção, quadro febril, associado a sintomatologia inespecífica e crises convulsivas (SWANSON, 2015). Em crianças maiores, a tríade clássica de febre, cefaleia e vômitos torna-se mais expressiva, e cerca de 20% dos pacientes apresentam crise convulsiva prévia ao diagnóstico (SWANSON, 2015; TACON; FLOWER, 2012).

A confiabilidade dos sinais meníngeos ao exame físico para o diagnóstico de meningite bacteriana na infância já foi abordada inúmeras vezes por estudos prévios. Revisão Sistemática publicada em 2015, que avaliou estudos prospectivos em crianças com suspeita de meningite bacteriana, mostrou sensibilidade de 51% para rigidez de nuca, 66% para sinal de Brudzinski (Valor Preditivo Positivo [VPP] 2,5 – CI 95% 1,8-3,6; Valor Preditivo Negativo [VPN] 0,46 – CI 95% 0,31-0,68) e 53% para sinal de Kerning (VPP 3,5 – CI 95% 2,10-5,70; VPN 0,56 – CI 95% 0,41-0,75) (CURTIS; STOBART; VANDERMEER; SIMEL *et al.*, 2010), sugerindo que a presença de sinais meníngeos ao exame físico, aumenta a probabilidade diagnóstica de meningite. No entanto, sua ausência não pode ser utilizada de maneira isolada para exclusão do diagnóstico. Nossos dados confirmam a possibilidade do diagnóstico, apesar da ausência de sinais meníngeos, dificultando a suspeição diagnóstica de meningite. Dessa maneira, a equipe assistente deve avaliar achados do exame físico associados ao contexto do paciente, considerando sua evolução clínica e exames laboratoriais disponíveis.

A associação de crises convulsivas com Spn já havia sido demonstrada por estudos prévios. No entanto, a maioria desses estudos também relaciona uma maior associação de crises convulsivas com Hib, não demonstrada em nossa coorte, muito provavelmente devido ao número bastante pequeno de meningites por Hib incluídos na análise final (SWANSON, 2015; TACON; FLOWER, 2012).

A prevalência de sequelas encontrada pode ser considerada relativamente baixa quando comparada com estudos prévios em população pediátrica (MCCORMICK; WILSON; MANKHAMBO; PHIRI *et al.*, 2013; NAMANI; MILENKOVIĆ; KOČI, 2013; PELKONEN; ROINE; MONTEIRO; CORREIA *et al.*, 2009). Fatores como ausência de avaliação otorrinolaringológica de todos os pacientes e ausência de seguimento ambulatorial pós alta hospitalar, podem justificar o dado, uma vez que sequelas neurológicas leves, como atraso de desenvolvimento neurocognitivo discreto, geralmente detectado apenas em período escolar, ou déficit auditivo leve, podem não ter sido adequadamente identificados.

Apesar da idade haver sido consistentemente associada com desfechos negativos em estudos prévios, e ter sido identificada como possível fator de risco para sequela em análise univariada dessa coorte, a associação não foi significativa após ajustes. Crianças com diagnóstico de meningite por Spn e Hib foram identificadas com uma maior probabilidade de lesão neurológica permanente. A maior patogenicidade do Spn, quando comparado com outros agentes etiológicos, é bem estabelecida em literatura e explica sua associação com déficits permanentes (DE JONGE; VAN FURTH; WASSENAAR; GEMKE *et al.*, 2010; MCCORMICK; WILSON; MANKHAMBO; PHIRI *et al.*, 2013). Theodoridou *et al.* (THEODORIDOU; VASILOPOULOU; KATSIAFLAKA; THEODORIDOU *et al.*, 2013), em coorte prospectiva desenvolvida na Grécia, estabeleceu o Spn como fator de risco para sequela em pacientes diagnosticados com meningite bacteriana, com OR 10,47 (CI 95% 3,14-33,82) para desenvolvimento de epilepsia e OR 1,42 (CI 95% 0,36-5,60) para perda auditiva severa. Em estudo desenvolvido no Pernambuco, Brasil, Corrêa *et al.* (CORRÊA-LIMA; DE BARROS MIRANDA-FILHO; VALENÇA; ANDRADE-VALENÇA, 2015) também demonstrou associação do Spn com desenvolvimento de

quadros epilépticos - OR 4.55 (CI 95% 1.88-11.0). Wee et al (WEE; TANUGROHO; THOON; CHONG *et al.*, 2016) em estudo de coorte retrospectiva realizado com 121 pacientes, apresentou associação de sequela residual, após 5 anos de episódio de meningite, com a identificação de Hib como agente causativo da infecção - OR 29,5 (CI 95% 2-429).

Namani et al (NAMANI; KOCI; MILENKOVIĆ; KOCI *et al.*, 2013) em coorte prospectiva realizada na República do Kosovo, entre os anos de 2009 e 2010, associa as maiores taxas de incidência de complicações neurológicas, dentre elas as complicações supurativas, aos agentes etiológicos Hib (RR 1,94) e Spn (RR 2,57). Apesar de ambos os agentes terem sido associados à presença de sequela em nosso estudo, em análise multivariada, agente etiológico não foi associado às complicações supurativas. Após os ajustes, apenas idade e presença de crise convulsiva à admissão permaneceram como fatores de risco. O mesmo estudo realizado por Namani et al identifica o empiema subdural como a complicação mais prevalente em lactentes (NAMANI; KOCI; MILENKOVIĆ; KOCI *et al.*, 2013).

A letalidade encontrada de 12,4% é compatível com dados nacionais e estaduais, bem como com estudos em população semelhante à avaliada na coorte (BRASIL, 2019b; FARAG; ABDEL-FATTAH; YOUSSEF, 2005; GERAIS, 2015). Quando se avalia mecanismo principal associado ao óbito, houve predomínio discreto de falência hemodinâmica associada a sepse. Estudos prévios associam a gravidade hemodinâmica como mecanismo de morte precoce em cerca de 2/3 dos pacientes pediátricos com meningite bacteriana (CHANG; HUANG; CHING-CHUAN LIU MD; TSAI, 1998; KAARESEN; FLAEGSTAD, 1995). Essa correlação reforça a associação encontrada nessa coorte de gravidade clínica à admissão com o óbito.

A associação de crise convulsiva com prognóstico em pacientes com meningite bacteriana já foi amplamente explorada. Vários autores associam a presença de crise convulsiva, seja à admissão ou de maneira tardia, com aumento de complicações supurativas, risco de morte ou sequelas neurológica (KAARESEN; FLAEGSTAD, 1995; NAMANI; MILENKOVIĆ; KOCI, 2013; OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD

et al., 2015; OOSTENBRINK; MOONS; DERKSEN-LUBSEN; GROBBEE *et al.*, 2002; PELKONEN; ROINE; MONTEIRO; CORREIA *et al.*, 2009; VASILOPOULOU; KARANIKA; THEODORIDOU; KATSILOULIS *et al.*, 2011). Considerando que as crises convulsivas são mais prevalentes em pacientes infectados pelo Spn, o pior desfecho clínico poderia ser associado de maneira secundária ao agente etiológico que sabidamente apresenta maior letalidade, dentre os mais prevalentes, além de maior associação com sequelas (CORRÊA-LIMA; DE BARROS MIRANDA-FILHO; VALENÇA; ANDRADE-VALENÇA, 2015; DE JONGE; VAN FURTH; WASSENAAR; GEMKE *et al.*, 2010; OOSTENBRINK; MOONS; DERKSEN-LUBSEN; GROBBEE *et al.*, 2002; VASILOPOULOU; KARANIKA; THEODORIDOU; KATSILOULIS *et al.*, 2011). No entanto, após a análise multivariada realizada no estudo atual, crise convulsiva não foi identificada como fator de risco independente.

Em relação aos sintomas gastrointestinais, não foram encontrados outros estudos que avaliassem seu valor prognóstico sobre meningite bacteriana em população pediátrica.

Uma explicação possível, seria a manifestação dos sintomas de maneira secundária à má perfusão de trato gastrointestinal. No entanto, como a variável permanece como fator de risco após a análise multivariada, a explicação perde força argumentativa. Outra hipótese, seria a possibilidade de os sintomas de diarreia ou distensão abdominal funcionarem como fator de confusão durante abordagem clínica inicial. Considerando que uma gastroenterite aguda pode explicar sintomas como sonolência e irritabilidade, secundários a um quadro de desidratação, a abordagem de um possível foco abdominal atrasaria a suspeição diagnóstica de meningite, bem como sua abordagem clínica. Nesse sentido, pode-se sinalizar o viés de que o atual estudo não avaliou o tempo de início dos sintomas até o diagnóstico. O atraso da abordagem clínica, com início de antibioticoterapia de maneira tardia, é bem estabelecido como fator de risco independente para prognóstico em meningites bacterianas (BARGUI; D'AGOSTINO; MARIANI-KURKDJIAN; ALBERTI *et al.*, 2012; KAARESEN; FLAEGSTAD, 1995; KILPI; ANTTILA; KALLIO; PELTOLA, 1993; OLSON; LAMB; GAENSBAUER; TODD *et al.*, 2015; PELKONEN; ROINE;

MONTEIRO; CORREIA *et al.*, 2009; SWANSON, 2015; VASILOPOULOU; KARANIKA; THEODORIDOU; KATSILOULIS *et al.*, 2011).

Apesar da ausência de estudos que avaliem a importância dos sintomas gastrointestinais como fatores prognósticos em meningites bacterianas, Campbell et al (CAMPBELL; PARIKH; BORROW; KACZMARSKI *et al.*, 2016) apresenta um série de 15 casos de doença meningocócica por sorogrupo W, ocorridos na Inglaterra entre julho de 2015 e janeiro de 2016, em que manifestações primariamente gastrointestinais foram relacionadas com elevada letalidade e associadas a achados de necrose intestinal em necropsia. Interessantemente, a apresentação atípica com manifestações gastrointestinais também foi reportada na epidemia Chilena de 2012, quando 24% das doenças meningocócicas por sorogrupo W foram diagnosticadas primariamente como gastroenterite, apresentando letalidade aproximada de 57% (MORENO; LÓPEZ; VERGARA; GALLEGOS *et al.*, 2013). Além disso, diarreia foi o único sintoma super-representado dentre os casos fatais (56% X 27%, p 0,034). Apesar disso, na coorte atual, sintomas gastrointestinais não apresentaram associação estatisticamente relevante com agente etiológico e, dentre os pacientes com identificação de *N. meningitidis*, igualmente nenhum dos sorogrupos pôde ser associado a esses sintomas (p 0,476). A ausência de correlação estatisticamente significativa pode ter sido influenciada pelo elevado percentual de *N. meningitidis* sem identificação de sorogrupo em nossa coorte (34%).

Nesse estudo, apesar de ter sido possível identificar alteração de comportamento de alguns agentes etiológicos pós era vacinal, uma avaliação mais robusta do impacto vacinal foi dificultada devido ao alto percentual de prontuários e fichas de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) sem informações adequadas sobre status vacinal do paciente. O registro incompleto ou ausente da informação, sugere que os dados em questão não estão recebendo a devida importância. Como consequência, não há como definir, a nível de saúde pública, se os casos de meningite por agentes que deveriam ser cobertos pelo calendário vacinal acontecem em faixa etária ainda não contemplada pela vacina, por baixa adesão da população ou por questões individuais do paciente, como uma

possível imunodeficiência. Nesse sentido, a conscientização da equipe assistencial sobre a importância da coleta adequada de dados é prioritária e deve ser iniciada a nível de educação universitária.

Conclusão:

O trabalho em questão cumpriu seu objetivo principal de avaliar fatores de risco associados a complicações supurativas, sequelas precoces e óbitos em pacientes pediátricos com diagnóstico de meningite bacteriana com agente etiológico confirmado. Spn e Hib foram associados ao diagnóstico de sequela na ocasião da alta hospitalar, crises convulsivas foram consideradas fator de risco para complicações supurativas, e a presença de sintomas gastrointestinais ou sinais de gravidade clínica à admissão foram associados ao óbito.

Foi possível observar redução de frequência das meningites causadas por Nmn e Spn após período de introdução das vacinas conjugadas, bem como emergência dos sorogrupos W e Y dentre os casos de Meningococo. No entanto, estudo mais robusto sobre o tema deve ainda ser desenvolvido, no intuito de identificar se os casos de meningite por agentes que deveriam ser cobertos pelo calendário vacinal acontecem em faixa etária ainda não contemplada pela vacina, por baixa adesão da população ao PNI ou por questões individuais do paciente, como uma possível imunodeficiência.

Em relação às manifestações clínicas, o estudo atual corrobora a literatura, reforçando a necessidade de elevada suspeição frente a quadro febris com sintomatologia inespecífica, de modo especial quando acompanhadas de crises convulsivas ou irritabilidade. Em crianças maiores a tríade clássica de febre, cefaleia e vômitos pode auxiliar a abordagem clínica, e a presença de sinais meníngeos aumenta a probabilidade diagnóstica.

Conflitos de Interesses:

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses relacionados aos temas abordados nesse estudo.

Referências

AKPEDE, G. O.; AKUHLWA, R. T.; OGIJI, E. O.; AMBE, J. P. Risk factors for an adverse outcome in bacterial meningitis in the tropics: a reappraisal with focus on the significance and risk of seizures. **Annals of tropical paediatrics**, 19, n. 2, p. 151-159, 1999.

AKPEDE, G. O.; JALO, I.; DAWODU, S. O. A revised clinical method for assessment of severity of acute bacterial meningitis. **Annals of tropical paediatrics**, 22, n. 1, p. 33-44, 2002.

BARGUI, F.; D'AGOSTINO, I.; MARIANI-KURKDJIAN, P.; ALBERTI, C. *et al.* Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. **European journal of pediatrics**, 171, n. 9, p. 1365-1371, 2012.

BEREZIN, E. N. Epidemiologia da Infecção Meningocócica. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/publicacoes/Folheto_Meningite_Fasciculo1_111115.pdf.

BRASIL. Programa Nacional de Imunizações – 40 anos. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde 2013.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Situação epidemiológica da doença meningocócica, Brasil, 2007-2013. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde. 47 2016a.

BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde. Único 2016b.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Meningite bacteriana não especificada no Brasil 2007 a 2016: desafio para a vigilância das meningites. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde. 50 2019a.

BRASIL. Casos confirmados, óbitos, incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) por tipo de meningite. Brasil, 2010 a 2018. SAÚDE, M. D.: Secretaria de Vigilância em Saúde 2019b.

BROUWER, M. C.; THWAITES, G. E.; TUNKEL, A. R.; VAN DE BEEK, D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. **The Lancet**, 380, n. 9854, p. 1684-1692, 2012.

CAMPBELL, H.; PARIKH, S. R.; BORROW, R.; KACZMARSKI, E. *et al.* Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. **Eurosurveillance**, 21, n. 12, 2016.

CHANG, Y.-C.; HUANG, C.-C.; CHING-CHUAN LIU MD, M.; TSAI, J.-J. Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. **Pediatric neurology**, 18, n. 3, p. 213-217, 1998.

CORRÊA-LIMA, A. R. M.; DE BARROS MIRANDA-FILHO, D.; VALENÇA, M. M.; ANDRADE-VALENÇA, L. Risk factors for acute symptomatic seizure in bacterial meningitis in children. **Journal of child neurology**, 30, n. 9, p. 1182-1185, 2015.

CURTIS, S.; STOBART, K.; VANDERMEER, B.; SIMEL, D. L. *et al.* Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. **Pediatrics**, 126, n. 5, p. 952-960, 2010.

DE JONGE, R. C.; VAN FURTH, A. M.; WASSENAAR, M.; GEMKE, R. J. *et al.* Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. **BMC Infectious Diseases**, 10, n. 1, p. 232, 2010.

FARAG, H. M.; ABDEL-FATTAH, M.; YOUSSEFI, A. Epidemiological, clinical and prognostic profile of acute bacterial meningitis among children in Alexandria, Egypt. **Indian Journal of Medical Microbiology**, 23, n. 2, p. 95, 2005.

GERAIS, M. Boletim Epidemiológico Mineiro. GERAIS, S. D. E. D. S. D. M.: Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. I 2015.

KAARESEN, P.; FLAEGSTAD, T. Prognostic factors in childhood bacterial meningitis. **Acta Paediatrica**, 84, n. 8, p. 873-878, 1995.

KILPI, T.; ANTTILA, M.; KALLIO, M.; PELTOLA, H. Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. **The Pediatric infectious disease journal**, 12, n. 3, p. 184-188, 1993.

KIM, K. S. Acute bacterial meningitis in infants and children. **The Lancet infectious diseases**, 10, n. 1, p. 32-42, 2010.

MANTESE, O. C.; HIRANO, J.; SANTOS, I. C.; SILVA, V. M. *et al.* Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. **J Pediatr (Rio J)**, 78, n. 6, p. 467-474, 2002.

MCCORMICK, D. W.; WILSON, M. L.; MANKHAMBO, L.; PHIRI, A. *et al.* Risk Factors for Death and Severe Sequelae in Malawian Children with Bacterial Meningitis, 1997--2010. **The Pediatric infectious disease journal**, 32, n. 2, p. e54, 2013.

MCINTYRE, P. B.; O'BRIEN, K. L.; GREENWOOD, B.; VAN DE BEEK, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. **The Lancet**, 380, n. 9854, p. 1703-1711, 2012.

MORENO, G.; LÓPEZ, D.; VERGARA, N.; GALLEGOS, D. *et al.* Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. **Revista chilena de infectología**, 30, n. 4, p. 346-349, 2013.

NAMANI, S.; MILENKOVIĆ, Z.; KOCI, B. A prospective study of risk factors for neurological complications in childhood bacterial meningitis. **Jornal de pediatria**, 89, n. 3, p. 256-262, 2013.

NAMANI, S. A.; KOCI, B. M.; MILENKOVIĆ, Z.; KOCI, R. *et al.* Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). **Child's Nervous System**, 29, n. 2, p. 275-280, 2013.

OLSON, D.; LAMB, M. M.; GAENSBAUER, J. T.; TODD, J. K. *et al.* Risk factors for death and major morbidity in Guatemalan children with acute bacterial meningitis. **The Pediatric infectious disease journal**, 34, n. 7, p. 724, 2015.

OOSTENBRINK, R.; MOONS, K.; DERKSEN-LUBSEN, G.; GROBBEE, D. *et al.* Early prediction of neurological sequelae or death after bacterial meningitis. **Acta Paediatrica**, 91, n. 4, p. 391-398, 2002.

PELKONEN, T.; ROINE, I.; MONTEIRO, L.; CORREIA, M. *et al.* Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. **Clinical Infectious Diseases**, 48, n. 8, p. 1107-1110, 2009.

PELKONEN, T.; ROINE, I.; MONTEIRO, L.; CRUZEIRO, M. L. *et al.* Prognostic accuracy of five simple scales in childhood bacterial meningitis. **Scandinavian journal of infectious diseases**, 44, n. 8, p. 557-565, 2012.

ROMANELLI, R. M.; ARAÚJO, C. A.; DIAS, M. W.; BOUCINHAS, F. *et al.* Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. **J Pediatr (Rio J)**, 78, p. 24-30, 2002.

SWANSON, D. Meningitis. **Pediatrics in Review**, v.36, p. 514-526, DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.36-12-514>.

TACON, C. L.; FLOWER, O. Diagnosis and management of bacterial meningitis in the paediatric population: a review. **Emergency medicine international**, 2012, 2012.

THEODORIDOU, K.; VASILOPOULOU, V. A.; KATSIAFLAKA, A.; THEODORIDOU, M. N. *et al.* Association of treatment for bacterial meningitis with the development of sequelae. **International Journal of Infectious Diseases**, 17, n. 9, p. e707-e713, 2013.

UNICEF. **Immunization coverage by antigen (country, regional, and global trends)**. United Nations Children's Fund. <https://data.unicef.org/topic/child-health/immunization/>. 2018.

VAN DE BEEK, D.; DE GANS, J.; SPANJAARD, L.; WEISFELT, M. *et al.* Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. **New England Journal of Medicine**, 351, n. 18, p. 1849-1859, 2004.

VASILOPOULOU, V. A.; KARANIKA, M.; THEODORIDOU, K.; KATSIOLIS, A. T. *et al.* Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry. **BMC infectious diseases**, 11, n. 1, p. 214, 2011.

WEE, L. Y. J.; TANUGROHO, R. R.; THOON, K. C.; CHONG, C. Y. *et al.* A 15-year retrospective analysis of prognostic factors in childhood bacterial meningitis. **Acta Paediatrica**, 105, n. 1, p. e22-e29, 2016.

CONCLUSÃO

Uma série de fatores prognósticos plausíveis e importantes já haviam sido propostos para associação com desfecho clínico desfavorável em meningites bacterianas em pacientes pediátricos. Dentre eles, o atraso no início do tratamento específico se destaca, reforçando a importância de elevada suspeição clínica sobre meningite, especialmente em quadros febris com sintomatologia inespecífica, quando foco infeccioso não pode ser claramente identificado. A doença ainda apresenta elevada letalidade, além de elevada prevalência de sequelas em sobreviventes, variando desde perda auditiva parcial e déficits cognitivos leves, até seqüela neurológica grave, como epilepsia e retardo mental.

O trabalho em questão cumpriu seu objetivo principal de avaliar fatores de risco associados a complicações supurativas, sequelas precoces e óbito em pacientes pediátricos com diagnóstico de meningite bacteriana com agente etiológico confirmado. A prevalência das complicações e sequelas foram relativamente baixas, quando comparadas com dados encontrados em revisão bibliográfica, e a foi compatível com dados epidemiológicos nacionais e estaduais. Spn e Hib foram associados ao diagnóstico de sequela na ocasião da alta hospitalar, crises convulsivas foram consideradas fator de risco para complicações supurativas, e a presença de sintomas gastrointestinais ou sinais de gravidade clínica à admissão foram associados ao óbito.

Foi possível observar redução de frequência das meningites causadas por Nmn e Spn após período de introdução das vacinas conjugadas, bem como emergência do sorogrupo WY dentre os casos de Meningococo. No entanto, estudo mais robusto sobre o tema deve ainda ser desenvolvido, no intuito de identificar se os casos de meningite por agentes que deveriam ser cobertos pelo calendário vacinal acontecem em faixa etária ainda não contemplada pela vacina, por baixa adesão da população ao PNI ou por questões individuais do paciente, como uma possível imunodeficiência.

Em relação às manifestações clínicas, o estudo atual corrobora a os achados da revisão bibliográfica sistemática, reforçando a necessidade de elevada suspeição frente a quadro febris com sintomatologia inespecífica, de modo especial quando acompanhadas de crises convulsivas ou irritabilidade. Em crianças maiores a tríade clássica de febre, cefaleia e vômitos pode auxiliar a abordagem clínica, e a presença de sinais meníngeos aumenta a probabilidade diagnóstica.