

VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITES ASSÉPTICA E PIOGÊNICA EM CRIANÇAS

RITA LUCENA*, IRÊNIO GOMES*, AILTON MELO**

RESUMO - Foram estudadas informações obtidas do prontuário de 573 crianças com idade entre 1 mês e 15 anos e diagnóstico de meningite, internadas no Hospital Couto Maia, na cidade de Salvador-Bahia, no período de janeiro-1990 a dezembro-1992. Crises epiléticas, diminuição do nível de consciência e rigidez de nuca foram mais frequentes no grupo com meningite bacteriana. Glicorraquia menor que 45 mg/dL, proteinorraquia igual ou superior a 140 mg/dL e celularidade líquórica superior a 600 cels/mm³ mostraram-se preditores de meningite piogênica. A análise da curva ROC foi utilizada para estabelecer o melhor ponto de corte nas medidas líquóricas de celularidade, proteínas e glicose capaz de predizer meningite bacteriana. Os resultados encontrados enfatizam que informações clínicas, obtidas com a anamnese e o exame neurológico, e líquóricas simples, definidas pelos níveis de proteína, glicose e análise da celularidade, podem ser utilizadas como medidas de grande acurácia para diferenciar meningite piogênica de asséptica em crianças.

PALAVRAS CHAVE: meningite, meningite aguda, crianças, diagnóstico, meningite asséptica, meningite piogênica.

Laboratorial and clinical variables to the differential diagnosis between aseptic and pyogenic meningitis in children

ABSTRACT - We reviewed the charts of 573 children with a final diagnosis of pyogenic or aseptic meningitis, who were hospitalized in a large reference hospital for the treatment of infectious disease, from January 1990 to December 1992. Seizures, decreased consciousness, nuchal rigidity were more frequent in bacterial than in aseptic meningitis. A cerebrospinal fluid (CSF) glucose level lower than 45 mg/dL, a protein level equal or greater than 140 mg/dL and cell count greater than 600/mm³ were predictors of pyogenic meningitis. Receiver operating characteristic curve analysis was used to assess the best point in CSF measures of leukocytes, glucose and protein that could predict bacterial meningitis. These results suggest that clinicians should differentiate bacterial from aseptic meningitis in children with greater accuracy utilizing only clinical and simple CSF data.

KEY WORDS: meningitis, children, acute meningitis, diagnosis, aseptic meningitis, bacterial meningitis.

Infecções agudas ou crônicas das meninges ainda constituem em grave problema de saúde em vários países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento^{2,3,6}. No entanto, poucos são os estudos destinados a esse mal e, raramente, os autores desse tema se preocupam com pesquisas analíticas limitando-se, na maioria das vezes, à descrição de séries de casos. Recentemente, em uma série de artigos^{6,9}, demonstramos que, além de endêmica, a meningite piogênica apresenta letalidade de 20,8%, no Estado da Bahia, enquanto em países desenvolvidos este índice é inferior a 10%¹. Acreditamos que vários fatores contribuem para esta discrepância, entre eles o retardo para o paciente chegar ao hospital e a dificuldade encontrada pelo médico em definir o diagnóstico etiológico da meningite, principalmente após a utilização indiscriminada de antibióticos, prática generalizada no Brasil, inclusive por leigos. Nos últimos anos, alguns progressos no diagnóstico das meningites foram alcançados^{7,8}. Por outro lado, as técnicas utilizadas

Unidade de Neuroepidemiologia e Neuroinfetologia do Hospital Couto Maia e Departamento de Neuro-Psiquiatria da Universidade Federal da Bahia: *Pós-graduando; **Livre-Docente. Aceite: 30-abril-1997.

Dr. Ailton Melo - Rua Fonte do Boi 5 - 41940-360 Salvador BA - Brasil.

são inacessíveis, principalmente nas regiões onde a doença é endêmica. No Brasil, particularmente em muitos municípios do Nordeste, o diagnóstico de meningite tem como premissa apenas a suspeita clínica, sendo o tratamento instituído empiricamente. Nessas regiões, a transferência do paciente para centros de referência, quase sempre localizados nas capitais, é feita considerando-se a gravidade do quadro ou a ausência de melhora clínica após uma tentativa de tratamento.

O objetivo deste estudo é definir variáveis clínicas e líquóricas que possam ser utilizadas como preditores do diagnóstico diferencial entre meningites assépticas e piogênicas.

MÉTODO

Foram analisados dados do prontuário de 573 crianças, com idade entre 1 mês e 15 anos, internadas no Hospital Couto Maia em Salvador-Bahia, no período de janeiro-1990 a dezembro-1992. Os pacientes preenchiam critérios de meningite bacteriana, conforme descrito anteriormente^{6,9}, ou foram diagnosticados como portadores de meningite asséptica, por terem sido internados com líquido inflamatório e obtido alta sem utilizar antibióticos, fungicidas ou esquema anti-tuberculose.

Informações referentes a dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletadas em questionários específicos e, posteriormente, inseridas em banco de dados (Fox Pro, versão 2.5). Os dados foram analisados com a ajuda de programa estatístico (EPI-INFO, versão 5.01b).

RESULTADOS

Entre janeiro-1990 e dezembro-1992, foram admitidas no Hospital Couto Maia 573 crianças com idade inferior a 15 anos e que preenchiam os critérios já descritos para meningite piogênica ou asséptica. Destas, 406 (70,86%) tinham meningite piogênica e 167 (29,14%), meningite asséptica.

Meningite piogênica ocorreu predominantemente em crianças com idade inferior a 1 ano, enquanto que meningite asséptica foi mais frequente naquelas com idade igual ou superior a 5 anos (Tabela 1). Em ambos os grupos houve predomínio no sexo masculino, sendo de 58,4% nas crianças com meningite piogênica e 70% nos casos de meningite asséptica (Tabela 2).

Tabela 1. Distribuição por faixa etária nas meningites agudas piogênicas (MP) e assépticas (MA) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos

Faixa Etária	MP n (%)	MA n (%)	χ^2	p
< 1	164 (40,4)	62 (15,27)		
≥ 1 e < 2	62 (15,27)	5 (3)		
≥ 2 e < 5	73 (17,98)	20 (11,98)	109,44	< 0,001
≥ 5 e < 15	107 (26,35)	121 (72,45)		

Tabela 2. Variáveis clínicas nas meningites agudas piogênicas (MP) e assépticas (MA) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos.

Variável	MP	MA	χ^2	p
Sexo masculino	237 (406)	117 (167)	5,88	0,015
Vômito	290 (339)	143 (157)	2,49	0,11
Alt. do nível de consciência	211 (403)	30 (167)	55,83	< 0,001
Rigidez de nuca	316 (340)	88 (134)	54,64	< 0,001
Crise epiléptica	96 (402)	13 (166)	18,49	< 0,001

Tabela 3. Média e desvio padrão de dados clínicos e laboratoriais em meningites agudas piogênicas (MP) e assépticas (MA) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos.

Variável	MP	MA	p*
Idade (em anos)	3,12 ± 3,842	6,75 ± 3,89	< 0,001
Tempo de doença (em dias)	3,99 ± 4,096	3,67 ± 3,225	0,83
Pleocitose	5496,97 ± 4051,7	337,55 ± 358,54	< 0,001
Glicorraquia	31,84 ± 13,96	53,13 ± 7,5	< 0,001
Leucograma	12753 ± 7239	8540,8 ± 4304,5	< 0,001
Porcentagem de bastonetes	5,9 ± 6,7	1,7 ± 2,3	< 0,001

*Nível de significância estatística utilizando o teste de Kruskal Wallis

Tabela 4. Distribuição dos valores de proteinorraquia em meningites agudas piogênicas (MP) e assépticas (MA) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos.

Proteinorraquia (em mg%)	MP n (%)	MA n (%)	χ^2	p
≤40	24 (5,95)	102 (61,07)		
41 a 100	27 (6,71)	45 (26,95)		
101 a 200	62 (15,38)	4 (2,4)	314,3	<0,001
> 200	290 (71,96)	4 (2,4)		

Na análise dos dados referentes à apresentação clínica, observamos que rigidez de nuca, alteração do nível de consciência (sonolência, torpor ou coma) e crises epilépticas foram mais frequentes nas crianças com meningite piogênica. A ocorrência de vômito não diferiu nos dois grupos (Tabela 2).

Não observamos distribuição sazonal específica para meningite piogênica nem asséptica ($\chi^2=4,56$ p=0,20). A frequência de meningite asséptica entre os 12 meses manteve-se relativamente estável, sendo admitidos de 33 a 47 crianças por estação. Com relação à meningite piogênica esta variação manteve-se entre 86 e 111 casos.

O tempo de doença, intervalo compreendido entre o primeiro sintoma e a admissão hospitalar, foi semelhante nos casos de meningite asséptica e piogênica. Por outro lado, os parâmetros líquidos, celularidade e glicorraquia, mostraram médias respectivamente maior e menor nos casos de meningite piogênica. Diferença significativa também foi observada nas médias da contagem global de leucócitos no sangue periférico, que foi menor nos casos de meningite asséptica (Tabela 3). A contagem máxima de leucócitos nos casos de meningite piogênica foi 58000/mm³ e nas crianças com meningite asséptica, 26000/mm³.

Valores normais de proteinorraquia foram observados em 6% das crianças com meningite piogênica e em 61,07% dos casos de meningite asséptica, enquanto que níveis de proteína líquórica maiores que 200 mg/dL foram verificados em 71,96% dos casos de etiologia piogênica e em 2,4% dos pacientes com meningite asséptica (Tabela 4).

Predomínio de neutrófilos no líquido foi encontrado em 91,2% das crianças com meningite piogênica e em 7,6% das portadoras de meningite asséptica.

A partir da análise dos valores de sensibilidade (S) e especificidade (E) de pontos de corte de glicorraquia, proteinorraquia e celularidade líquórica, verificamos que os maiores níveis de

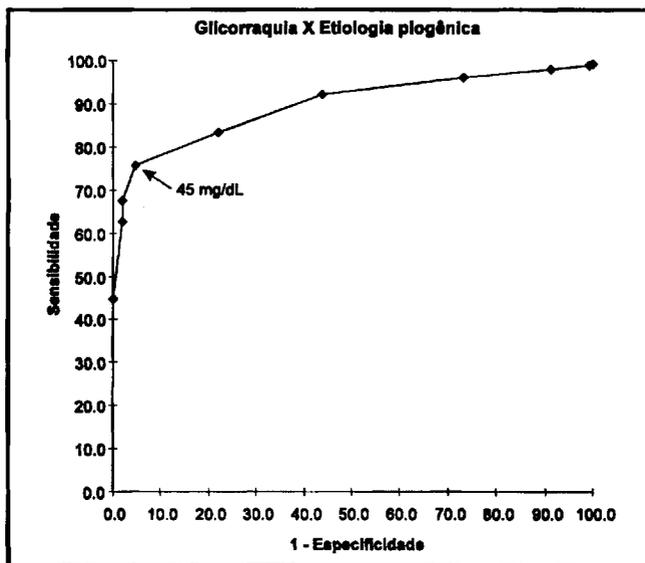


Fig 1. Curva operacional relativa (ROC) dos valores de glicorraquia para diagnóstico de meningite aguda piogênica em crianças.

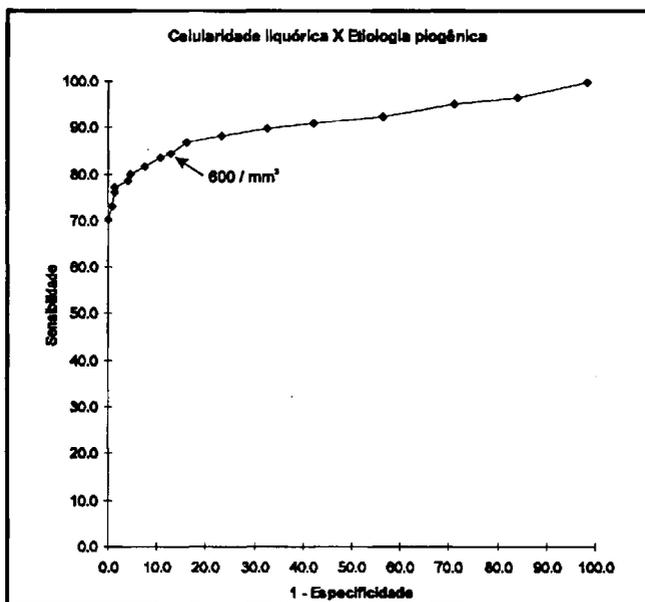


Fig 2. Curva operacional relativa (ROC) dos valores de celularidade líquórica para diagnóstico de meningite aguda piogênica em crianças.

sensibilidade e especificidade, para cada variável, foram obtidos considerando como pontos operantes de glicorraquia valores inferiores a 45 mg/dL (S 76,5%; e E 92,6%), de proteinorraquia níveis iguais ou superiores a 140 mg/dL (S 88,3%; E 91,3%) e de celularidade valores superiores a 600cels/mm³ (S 85,7%; E 84%). Para a elaboração das curvas operacionais relativas (ROC) (Figs 1, 2 e 3), foram excluídos da análise 32 pacientes que tiveram o líquido hemorrágico.

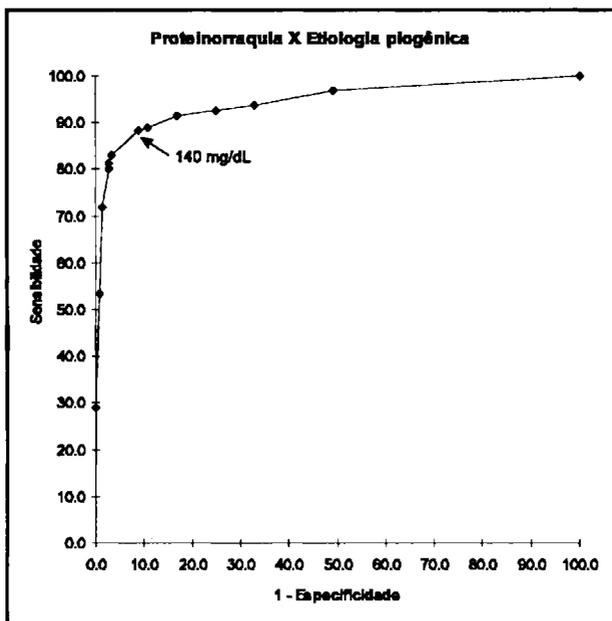


Fig 3. Curva operacional relativa (ROC) dos valores de proteinorraquia para diagnóstico de meningite aguda piogênica em crianças.

DISCUSSÃO

A racionalização de recursos na área médica tem sido uma preocupação constante nos discursos relativos à implementação de políticas de saúde. No entanto, apesar da necessidade de redução de custos relatada, a prática clínica cotidiana costuma ser assoberbada por inovações tecnológicas que, utilizadas de forma aleatória, muitas vezes confundem a conduta a ser implementada.

A busca de estratégias diagnósticas, baseadas nas características da população em estudo, tem tomado o lugar de fórmulas universais, muitas vezes caras e ineficazes, se não utilizadas de forma racional.

Em relação ao diagnóstico diferencial das meningites, observamos que várias são as tentativas para separar os quadros de meningites piogênicas das assépticas e tuberculosas. Moosa e col¹⁰, no Kuwait, verificaram que o diagnóstico diferencial entre meningites piogênicas e assépticas pode ser feito através da imersão líquórica de fitas reagentes (Combur 9), usualmente preconizadas para detecção de leucócitos, proteínas e glicose na urina. Em outros estudos^{5,7,8}, elevação de citocinas no líquido foi considerada indicativa de meningite bacteriana aguda.

A busca de preditores clínicos e de parâmetros líquóricos simples tem sido uma preocupação de vários autores. Rodewald e col.¹¹, observaram que celularidade menor que 6 se constitui em um teste com sensibilidade de 98,4%, especificidade de 75,2% e um valor preditivo negativo de 99,9% para excluir meningites piogênicas na cidade de Nova York.

Em nossa população, 39% das crianças com meningite asséptica tiveram níveis de proteinorraquia elevados, mas valores de glicorraquia de até 40 mg/dL, foram encontrados em apenas 5%. Apesar de percentagens semelhantes de hiperproteinorraquia terem sido observadas em outros estudos, esses mesmos autores enfatizam níveis de hipoglicorraquia em até mais de 20% dos pacientes no estudo do líquido inicial.

Em nossa casuística, predomínio de neutrófilos no líquido indicou fortemente tratar-se de etiologia piogênica, com sensibilidade de 91,2%, especificidade de 93% e valor preditivo positivo

de 97%. Adicionalmente, as diferenças encontradas neste estudo em relação aos valores de glicorraquia, proteinorraquia e celularidade entre os grupos estudados mostraram que os parâmetros líquidos podem constituir-se em excelentes preditores para o diagnóstico diferencial de meningite asséptica e piogênica. Informação também encontrada por outros autores^{4,12}.

Ao contrário de outros estudos¹², não verificamos distribuição sazonal para meningite aguda, independente da etiologia. Em pesquisa anterior, observamos que a incidência de meningite piogênica não sofria influência sazonal⁹. Provavelmente, a baixa flutuação climática entre as estações, observada na Bahia, é um dos fatores que contribuem para esta pouca variabilidade na incidência de meningite asséptica, como havíamos sugerido em relação à meningite piogênica. Por outro lado, infecções que têm caráter epidêmico na nossa população, pouco contribuem como fator etiológico de meningites agudas em crianças.

Consideramos que, neste estudo, contribuição de grande importância para direcionar a prática médica foi a definição de pontos operantes dos parâmetros líquidos, com sensibilidades e especificidades elevadas para meningite piogênica.

Traçar o perfil da meningite na nossa população, além de necessário, pode nos fornecer informações de grande importância clínica que, se aliadas à prática médica, implicarão em racionalização de custos e melhor aproveitamento de recursos disponíveis.

Definir critérios diagnósticos em estudos retrospectivos é sempre passível de falhas metodológicas. Considerando os critérios utilizados para definição de meningite asséptica, é possível que alguns dados estejam superestimados. Por outro lado, encontrar um padrão ouro absoluto em estudos virológicos que envolvam pacientes é uma tarefa até agora impossível.

Estudos prospectivos, com parâmetros epidemiológicos, clínicos e de laboratório, serão necessários para minimizar as possíveis falhas de seleção observadas e encontrar outros parâmetros que possam ser úteis para definir com melhor acurácia o diagnóstico dos processos inflamatórios meníngeos.

REFERÊNCIAS

1. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-395.
2. Bryan JP, Silva HR, Tavares A, Rocha H, Scheld W M. Etiology and mortality of bacterial meningitis in Northeastern Brazil. *Rev Infect Dis* 1990;12:128-135.
3. Cadoz M, Denis F, Diop Mar I. Etude épidémiologique des cas de méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-79. *Bull Org Mond Santé* 1981;59:575-584.
4. Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis (annotations). *Dev Med Child Neurol* 1991;33:446-458.
5. Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT Jr, Mc Cawley L, Fein J, Corcoran L, Zirin S, Harris MC. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995;126:872-876.
6. Gomes I, Melo A, Lucena R, Cunha-Nascimento MH, Ferreira A, Goes J, Barreto I, Jones N, Gaspari V, Embiruçu EK, Veiga M. Prognosis of bacterial meningitis in children. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:407-411.
7. Hashim IA, Walsh A, Hart CA, Shenkin A. Cerebrospinal fluid interleukin-6 and its value in the investigation of meningitis. *Ann Clin Biochem* 1995;32:289-296.
8. López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, Viciana-Fernandez P, Martínez-Marcos FJ. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role in neutrophil chemotactic factor. *J Infect Dis* 1995;172:581-584.
9. Lucena R, Gomes I, Ferreira A, Goes J, Araújo I, Veiga M, Melo A. Características clínicas e laboratoriais de meningites bacterianas em crianças. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:571-576.
10. Moosa AA, Quortum HA, Ibrahim MD. Rapid diagnosis of bacterial meningitis with reagent strips. *Lancet* 1995;345:1290-1291.
11. Rodewald LE, Woodlin KA, Szilágyi PG, Arvan DA, Raubertas RF, Powell KR. Relevance of common tests of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. *J Pediatr* 1991;119:363-369.
12. Spanos A, Harrel FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262:2700-2707.