

USO DE CORTICÓIDES EM PACIENTES COM MENINGITE BACTERIANA

USE OF CORTICOIDS IN PATIENTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

BERNARDO DE SOUZA CARNEIRO GUIMARAES¹, LUIZA COSTA RIBEIRO¹, RONAN MARRA BORGES^{2*}, NATANI SANTOS LEITE², ERICK OLIVEIRA LIMA GOMES³, LUANNA CARNEIRO PEREIRA⁴

1. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da Faculdade de Minas, FAMINAS-BH; 2. Acadêmicos do curso de graduação de Medicina da Faculdade ITPAC PORTO; 3. Médico, Graduado do curso de Medicina da Faculdade ITPAC PORTO; 4. Acadêmico de Medicina do Centro Universitário UNIRG – Gurupi.

Rua Pereira Rubens de Andrade, 1215-A, Jardim Brasília, Porto Nacional, Tocantins, Brasil. CEP: 77500-000. ronan_borges77@hotmail.com

Recebido em 07/10/2017. Aceito para publicação em 16/10/2017

RESUMO

A meningite é conhecida por ser um processo inflamatório grave que acomete as meninges, que são membranas de recobrem o cérebro, sendo geralmente de causa infecciosa, incluindo fungos, bactérias e vírus. Os agentes etiológicos variam com a idade dos indivíduos, porém independente da faixa etária a gravidade da doença é acentuada gerando um alto índice de mortalidade. O uso de antibióticoterapia é fundamental para tratamento da doença e sua associação com corticóides, como a dexametasona, vem sendo estudada para melhorar o prognóstico da doença. Já existem indícios que o uso de corticoterapia adjuvante reduzem a mortalidade, porém ainda são necessários mais estudos para confirmar com mais clareza a função dos corticóides na doença.

PALAVRAS-CHAVE: Antibiótico, meningite, corticóide.

ABSTRACT

Meningitis is a serious inflammatory process affecting the meninges, which are membranes that cover the brain, and are usually of infectious cause, including fungi, bacteria and viruses. The etiological agents vary with the age of the individuals, however independent of age the severity of the disease is accentuated generating a high mortality rate. The use of antibiotic therapy is fundamental for the treatment of the disease and its association with corticosteroids, such as dexamethasone, has been studied to improve the prognosis of the disease. There are indications that the use of adjuvant corticosteroids reduces mortality, but further studies are needed to more clearly confirm the role of corticosteroids in the disease.

KEYWORDS: Antibiotic, meningitis, corticoid.

1. INTRODUÇÃO

A Meningite é um processo inflamatório grave que acomete as meninges, membrana que recobre o cérebro e

geralmente é de etiologia infecciosa. Os agentes etiológicos são variados e incluem bactérias, vírus e fungos. Os principais agentes bacterianos são *Neisseriameningitidis* (*Meningococo*), *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Haemophilus influenzae*¹. No entanto, a inflamação também pode decorrer de processo não infeccioso, como por exemplo traumatismos¹.

Fatores como idade, estado imune e epidemiologia são relevantes, por exemplo, em crianças na idade 1 mês a 3 meses os patógenos mais comuns são oriundos da flora intestinal e urinária materna (*Streptococcus agalactiae* (grupo B), *E. coli*, *Klebsiella*, *Listeria* e *Enterococo*). Ao passo que a partir de 3 meses de idade: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseriameningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b².

Segundo o Ministério da Saúde a incidência de doença meningocócica de 2010 a 2016 foi de 1105 casos, ocasionando 65 óbitos pela forma de meningite tuberculosa. Há registro ainda de 100 casos de Meningite por *Haemophilus* com 13 óbitos, 881 casos de Meningite causada por outras bactérias¹.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) realizou um estudo descritivo dos casos confirmados de DM, com data de início dos sintomas de 1ª de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2013. Os resultados obtidos foram que no Brasil, durante o período de 2007 a 31 de dezembro de 2013 foram registrados 18.756 casos confirmados de doença meningocócica no Sinan e foram registrados 4.156 óbitos³.

A DM é uma doença de notificação compulsória imediata, estabelecida pela Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. A meningite meningocócica, meningococcemia e meningite acompanhada de meningococcemia são as principais formas clínicas da doença. Os principais sinais e sintomas clínicos são: febre, dor de

cabeça intensa e continua, vômitos, náuseas, rigidez de nuca e manchas vermelhas na pele (petéquias).

Em crianças com idades inferiores há 1 ano os sintomas supracitados podem não ser tão evidentes, devendo-se observar a presença de moleira tensa ou elevada e irritabilidade, inquietação com choro agudo e persistente e rigidez corporal (Ministério da Saúde, 2014). É utilizada a quimioprofilaxia com antibióticos e a vacinação como medida preventiva e de controle da doença. Preconiza-se a quimioprofilaxia para os contatos próximos, e deve ser realizada o mais precocemente possível, com o objetivo de prevenir a ocorrência de casos secundários, que, apesar de raros, costumam aparecer num prazo de 48 horas. Por outro lado, a maneira mais eficaz de prevenção da DM consiste na vacinação a partir da administração das vacinas sorogrupo ou soros subtipo específicas². Em 2017 foi atualizado o cartão de vacina no qual deve ser realizado doses com 3, 5 e 12 meses em crianças nos adolescentes com 12 e 13 anos dose de reforço ou dose única¹.

O tratamento é utilizado com antibioticoterapia inicialmente empírica para bactérias mais prevalentes. Após o processo de isolamento do germe causador, o antibiótico é avaliado e ajustado. As complicações também devem ser tratadas, pois podem ser fatais. Desse modo, existe uma discussão acerca do uso de corticoide com o objetivo de diminuir ou impedir o surgimento de tais complicações⁴.

Segundo alguns estudos pesquisados, o uso de dexametasona na meningite bacteriana tanto em animais quanto homens mostrou-se efetivo em diminuir a gravidade da resposta inflamatória e apresentou menor taxa de mortalidade. Há ainda uma diminuição do índice de sequelas neurológicas pois interfere na formação do exsudato purulento no espaço subaracnóideo e estabiliza a barreira hemato-encefálica⁷.

A administração do antibiótico desencadeia um processo inflamatório por meio de liberação de citocinas que alteram a permeabilidade da barreira hematoencefálica, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral, intensificando um estresse oxidativo que provoca a liberação de radicais livres de oxigênio intracelular. As complicações neurológicas ocorrem como consequência de edema vasogênico, intersticial e citotóxico. Desse modo, esse ponto de vista conduz a sugerir que a intervenção com uso de corticoide seria benéfica na prevenção da produção de citocinas inflamatória⁴.

As sequelas neurológicas e taxas de mortalidade em pacientes adultos com meningite pneumocócica continuam altas. Existe estudo clínico multicêntrico mostrando o uso de dexametasona na meningite bacteriana em adultos com resultados positivos na redução na mortalidade dos pacientes com meningite aguda em especial pacientes com meningite pneumocócica⁷.

A Academia Americana de Pediatria recomenda o uso de dexametasona em crianças com dois meses ou mais com suspeita ou confirmação da meningite bacteriana. Diversos estudos foram publicados sobre o tema e apresentam resultados divergentes em algumas metanálises, as quais são heterogêneas quanto aos grupos, períodos e estudos incluídos⁸.

Portanto, a Meningite Bacteriana (MB) é uma infecção grave do sistema nervoso central e o desenvolvimento de novas estratégias para reduzir a mortalidade, complicações e sequelas da MB em crianças ou adultos é de grande relevância, tendo em vista que os custos do diagnóstico e tratamento são menores do que os custos da morbidade em longo prazo⁹. Desse modo, o objetivo do trabalho em questão foi realizar uma revisão da literatura científica e analisar de forma comparativa os resultados pesquisados, descrever e discutir sobre o uso de corticoide na meningite bacteriana.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma busca primária por artigos científicos médico na biblioteca Pubmed, Scielo, Lilacs e Medline envolvendo artigos recentes publicados datam dos últimos 10 anos (1988-2017) usando como descritores termos em português e inglês: “meningitis, bacterial”; “corticoid”; “child, adult”; “randomized controlled”; “dexamethasone”. Foi efetuado uma busca suplementar no Journal of the American Academy of Neurology com os mesmos descritores para apreciar e identificar estudos relevantes que não foram incluídos na busca primária. Foram incluídos na presente revisão estudos clínicos e randomizados que comparassem a dexametasona ao placebo e/ou a outra terapia adjuvante em pacientes com MB. Foram excluídos estudos que envolvessem os diferentes agentes causadores de meningite como vírus, fungos e agentes não infecciosos e a faixa etária recém-nascidos e crianças.

3. DISCUSSÃO

Em relação aos estudos avaliados não há evidências suficientes na literatura para indicar rotineiramente o uso de dexametasona como terapia adjuvante na MB, mas existem ensaios clínicos randomizados e guidelines que justificam o uso. Alguns estudos são observacionais como, por exemplo, Lebel *et al.*, (1988)¹⁰ e Odio *et al.*, (1991)¹¹, os quais mostraram redução nas complicações, como exemplo perda auditiva neurossensorial bilateral moderada ou mais grave, porém não houve diminuição na mortalidade. Outro estudo concluiu que corticosteroides reduziram significativamente a perda auditiva e sequelas neurológicas, mas não reduziram a mortalidade global. Os dados suportam o uso de corticosteroides em pacientes com meningite bacteriana em países de alta renda e não foi evidenciado efeito benéfico em países de

baixa renda⁵.

Gans *et al* (2002)⁷ realizaram um estudo clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, sobre o uso da dexametasona na meningite bacteriana no adulto com o objetivo de avaliar a evolução neurológica dos pacientes. Os resultados demonstraram uma diminuição de mortalidade nos pacientes com MB aguda, que receberam dexametasona, com benefício maior para aqueles com meningite pneumocócica. Para meningites por outros agentes (*Neisseriameningitidis* e outros agentes) não houve diferença relevante.⁷

Sebastiaan, *et al* (2012)⁵ avaliou o uso de dexametasona em pacientes com meningite meningocócica. Este trabalho mostrou que o uso adjuvante do corticoide não aumentou as taxas de efeitos colaterais relacionados ao medicamento. Houve resultados favoráveis nas taxas de perda auditiva e morte. Um dos principais guidelines da Academia Americana de Pediatria, bem como a Sociedade de Doenças Infecciosas da América e a Federação Europeia de Sociedades Neurológicas corroboram que a dose de dexametasona deve ser de 0,15 mg/kg a cada 6 horas por dois a quatro dias.

No estudo de Peltola, *et al*, (2010)⁸ de crianças de 2 meses a 16 anos mostraram redução de sequelas neurológicas graves em relação ao placebo e à dexametasona.

Portanto, existem alguns dados favoráveis ao uso de corticoide em especial a dexametasona que são relevantes para futuras investigações sobre o papel deste medicamento na MB em crianças. Houveram menores taxas de perda auditiva em adultos e crianças, porém com significância estatística apenas no subgrupo infectado por *Haemophilus b* e menores taxas de casos letais em pacientes com meningite pneumocócica. A baixa incidência de MB poderia explicar também a existência de vários estudos com amostras pequenas e heterogênea¹³.

4. CONCLUSÃO

Existem evidências para indicar o uso de corticoide como terapia adjuvante para reduzir a mortalidade^{6,10,11} em países de baixa renda, em meningites que não sejam meningite pneumocócica e por *Haemophilus b* e crianças com faixa etária antes dos 2 meses. No entanto há uma necessidade de se fazer um número maior de estudos dos mais altos níveis de evidência científica para dar seguimento ao desenvolvimento de estratégias para diminuir a mortalidade e sequelas da MB assim como sua eficácia na associação

REFERÊNCIAS

- [01] Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 40-54. [citado em 2017 abril 19]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_unificado.pdf
- [02] Prober CG, Laura LD. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Kliegman, Nelson. Textbook of Pediatrics, 19th Ed. Saunders Elsevier, 2011.
- [03] Brasil. Portaria no 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil; Seção 1:23.
- [04] Corticosteroids for acute bacterial meningitis (review), Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.
- [05] Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis, Sebastiaan G. B. Heckenberg, Matthijs C. Brouwer, Arie van der Ende, Diederik van de Beek; Neurology 2012.
- [06] Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis, M. C. Brouwer, S. G. B. Heckenberg, J. de Gans, L. Spanjaard, J. B. Reitsma, D. van de Beek; Neurology 2010.
- [07] Gans J, Van de Beek D, for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002; 347(20):1549-56
- [08] Peltola H, Roine I, Fernández J, Mata AG, Zavala I, Ayala SG et al. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. Pediatrics 2010; 125:e1-8.
- [09] Oostenbrink R, Oostenbrink JB, Moons KG, Derksen-Lubsen G, Essink-Bot ML, Grobbee DE et al. Cost-utility analysis of patient care in children with meningeal signs. Int J Technol Assess Health Care 2002; 18:485-96.
- [10] Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two doubleblind, placebo-controlled trials. N Engl J Med 1988; 319:964-71.
- [11] Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 1991; 324:1525-31
- [12] Macaluso A, Pivetta S, Maggi RS, Tamburlini G, Cattaneo A. Dexamethasone adjunctive therapy for bacterial meningitis in children: a retrospective study in Brazil. Ann Trop Paediatr 1996; 16:193-8.
- [13] Kanra GY, Ozen H, Seçmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:490-4.