

Revisão sistemática do uso da dexametasona como terapia adjuvante na meningite bacteriana em crianças

Systematic review of dexamethasone as an adjuvant therapy for bacterial meningitis in children

João Antonio G. G. Prats¹, Alan Jelaleti Gaspar¹, Ana Bárbara G. Ribeiro¹, Gabriel Domingos De Paula¹, Luciana Vicente de S. P. V. Boas², Fernando Pereira de Sá³

RESUMO

Objetivo: Analisar a melhor evidência disponível nos últimos 15 anos com relação aos benefícios da terapia adjuvante com dexametasona na meningite bacteriana em população pediátrica.

Fontes de dados: Das bases de dados Medline, Lilacs e SciELO, foram analisados ensaios clínicos randomizados de 1996 a 2011, os quais comparavam a dexametasona ao placebo e/ou a outra terapia adjuvante em pacientes com meningite bacteriana diagnosticada laboratorialmente por critérios quimio-citológicos e/ou bacteriológicos, na faixa etária de 29 dias aos 18 anos. Os desfechos avaliados foram mortalidade e ocorrência de sequelas neurológicas e/ou auditivas. Foram excluídos estudos relacionados à meningite tuberculosa.

Síntese dos dados: Com os critérios utilizados, foram identificadas cinco publicações correspondentes a quatro protocolos de estudo. Nenhum dos estudos mostrou diferenças entre a dexametasona e o placebo para os desfechos avaliados. Os estudos analisados tiveram alta qualidade (escore de Jadad *et al* = 5).

Conclusões: As evidências encontradas na literatura são insuficientes para indicar de forma rotineira o uso da dexametasona como terapia adjuvante para redução de mortalidade, perda auditiva e sequelas neurológicas em pacientes pediátricos com meningite bacteriana não tuberculosa.

Palavras-chave: meningite bacteriana; dexametasona; surdez; mortalidade.

ABSTRACT

Objective: To analyze the best available evidence from the last 15 years on the benefits of adjuvant therapy with dexamethasone for bacterial meningitis in children.

Data sources: Randomized controlled trials comparing dexamethasone to placebo and/or other adjuvant therapies in patients with bacterial meningitis diagnosed by biochemical, cytological and/or microbiological data. Studies with patients from 29 days to 18 years of age, from 1996 to 2011, were searched at Medline, Lilacs and SciELO databases. The evaluated outcomes were mortality and development of neurological and/or hearing impairment. Studies related to tuberculous meningitis were excluded.

Data synthesis: With the specified criteria, five published studies were identified corresponding to four study protocols. None of the studies showed differences between dexamethasone and placebo for the evaluated outcomes. All analyzed studies had high methodological quality (Jadad *et al* score = 5).

Conclusions: Current evidence is insufficient to support routine adjuvant therapy with dexamethasone to reduce mortality, hearing impairment, or neurological sequelae in pediatric patients with non-tuberculous bacterial meningitis.

Key-words: meningitis, bacterial; dexamethasone; deafness; mortality.

Instituição: Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos, SP, Brasil
¹Acadêmicos do Curso de Ciências Médicas do UNILUS, Santos, SP, Brasil
²Mestre em Pediatria pela UNILUS; Professora da Disciplina de Pediatria do Curso de Ciências Médicas do UNILUS, Santos, SP, Brasil
³Especialista em Pediatria; Professor da Disciplina de Pediatria do Curso de Ciências Médicas do UNILUS, Santos, SP, Brasil

Endereço para correspondência:
João Antonio G. G. Prats
Rua Oswaldo Cruz, 179 – Boqueirão
CEP 11045-101 – Santos/SP
E-mail: jaggp89@gmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 6/11/2011
Aprovado em: 6/2/2012

Introdução

A meningite bacteriana (MB) é uma infecção grave do sistema nervoso central que acomete especialmente crianças. Apesar de a ocorrência de suas consequências negativas ser fortemente reduzida por estratégias de vacinação, antibioticoterapia e cuidado hospitalar adequado, tal doença permanece responsável por morbimortalidade substancial, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento⁽¹⁻³⁾.

No Brasil, segundo o Sistema de Agravos de Notificação, de 2007 a 2010 ocorreram quase 65.000 casos de meningite em crianças, com um total de 3.770 óbitos, caracterizando mortalidade de 5,8%⁽⁴⁾. A morbidade em longo prazo, principalmente relacionada a sequelas neurológicas persistentes, acomete aproximadamente 15% dos pacientes⁽⁵⁾. Perda auditiva neurossensorial, convulsões, déficits motores, hidrocefalia e retardo mental⁽⁶⁻⁹⁾, bem como alterações menos evidentes, como problemas cognitivos, comportamentais e acadêmicos, são observados em crianças que tiveram episódios de MB^(10,11).

Estudos sobre dexametasona como terapia adjuvante na redução de morbimortalidade da MB iniciaram-se no final dos anos 1980, impulsionados por pesquisas experimentais nas quais os corticosteroides foram capazes de reduzir a inflamação meníngea em modelos animais^(12,13). Seu uso na prática clínica pediátrica se baseou em resultados dos primeiros ensaios clínicos publicados no final dos anos 1980 e início dos 1990, com resultados bastante positivos: diminuição do tempo de hospitalização, melhora de parâmetros clínicos e redução da ocorrência de sequelas neurológicas e auditivas em até 24%^(14,15).

Entretanto, diversos estudos foram publicados sobre o tema desde então com resultados divergentes, mostrando discordância entre os resultados das últimas metanálises^(16,17). Estas incluíram estudos com adultos e/ou aqueles com coortes de faixas etárias que englobam crianças e adultos ou que não incluem a população pediátrica em sua totalidade. Ademais, tais metanálises também são heterogêneas quanto aos estudos incluídos e aos períodos e grupos analisados. O último ensaio clínico publicado sobre o uso da dexametasona como terapia adjuvante na MB em crianças foi realizado em 2010⁽¹⁸⁾ e não houve, desde então, revisões com enfoque exclusivo nesta população.

Assim, o presente estudo objetivou analisar a melhor evidência disponível nos últimos 15 anos com relação aos benefícios da terapia adjuvante com dexametasona sobre a MB na população pediátrica por meio de revisão sistemática dos estudos primários de maior nível de evidência, ou seja, os ensaios clínicos randomizados⁽¹⁹⁾.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura médica envolvendo estudos publicados nos últimos 15 anos (1996–2011) na base de dados primária Medline, por meio de busca com combinações dos seguintes descritores MeSH: “meningitis, bacterial”; “dexamethasone”; “child”; “child, preschool”; “infant”; “adolescent” e “randomized controlled trials”. Foi realizada também busca suplementar na literatura latino-americana nas bases de dados Lilacs e SciELO com os mesmos descritores, a fim de identificar estudos relevantes não 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 diagnosticada laboratorialmente por critérios quimiocitológicos ou bacteriológicos na faixa etária de 29 dias a 18 anos e que avaliassem como desfechos a mortalidade e a ocorrência de sequelas neurológicas e/ou auditivas.

Foram excluídos estudos que envolvessem recém-nascidos, devido, em especial, aos diferentes agentes causadores de meningite nesta faixa etária⁽²⁰⁾; pesquisas com pacientes portadores de meningite por *Mycobacterium tuberculosis*, devido à heterogeneidade da população afetada e das características clínicas, diagnósticas e prognósticas da meningite por esse agente⁽²¹⁾.

Os estudos foram selecionados a partir dos resultados de uma busca ampla, filtrados inicialmente a partir das datas de publicação. Os resumos foram, então, estudados para verificar se atendiam os critérios de inclusão e exclusão. Após esta etapa, foram avaliadas as versões completas dos resumos incluídos para conclusão do processo de seleção.

Utilizaram-se os critérios propostos por Jadad *et al*⁽²²⁾ para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos. Dois autores estabeleceram o escore para cada um dos estudos selecionados para análise, de maneira independente. Discordâncias foram resolvidas em reuniões de consenso.

Resultados

Por meio da busca inicial foram obtidos 35 estudos, dos quais 14 foram excluídos por sua data de publicação ter sido anterior a 1996; 16 foram removidos na etapa de avaliação de resumos: um não se constituía em ensaio clínico randomizado; quatro não avaliavam os desfechos da presente revisão; cinco incluíam pacientes com meningite tuberculosa; um incluíam pacientes com sepsis meningocócica; quatro

incluíam adultos; e um incluía recém-nascidos na população estudada. No total, cinco estudos foram selecionados após a leitura dos resumos. Destes, foram obtidas as versões na íntegra. Na análise da versão completa, nenhum trabalho foi excluído, mas foi constatado que duas publicações consistiam em análises subsequentes de um mesmo protocolo de estudo^(18,23). As publicações foram analisadas em conjunto para o mesmo protocolo de estudo. O fluxograma de seleção está representado na Figura 1. A busca suplementar nas bases latino-americanas não revelou estudos adicionais.

As características dos estudos incluídos na análise final, descritos a seguir, estão sumarizadas na Tabela 1⁽²²⁻²⁶⁾.

Em 2007, Peltola *et al* publicaram os resultados de um estudo multicêntrico realizado em dez países da América Latina, que incluiu 654 crianças de 2 meses a 16 anos com MB, entre 1996 e 2003, sem história prévia de trauma cranioencefálico (TCE), neurocirurgia recente, doença neurológica, imunossupressão ou deficiência auditiva conhecida⁽²³⁾. O diagnóstico foi definido por cultura de líquido positiva para agente tipicamente causador de MB; achados quimioцитológicos característicos no líquido e em hemoculturas positivas; achados quimioцитológicos característicos no líquido associados a teste positivo de aglutinação com látex ou, ainda, sinais e sintomas compatíveis com o quadro de meningite associados a um mínimo de três dos critérios: pleocitose no

líquor (>1.000 células/mm³); hipoglicorraquia (<40mg/dL), hiperproteínoorraquia (>40mg/dL) ou proteína C reativa sérica aumentada (>40mg/L). O estudo duplo cego ocorreu por meio de frascos idênticos para drogas e placebo, apenas codificados para o grupo de estudo em questão. Cada paciente recebeu um agente por via endovenosa e um por via oral. O placebo para a dexametasona endovenosa foi soro fisiológico, e para o glicerol oral, a carboximetilcelulose. Os pacientes foram randomizados em bloco, divididos em quatro grupos: dexametasona endovenosa (EV) e placebo oral (n=166); dexametasona EV e glicerol oral (n=159); glicerol oral e placebo EV (n=166); e placebos oral e EV (n=163). As doses utilizadas foram: 0,15mg/kg a cada seis horas por 48 horas para a dexametasona, e 1,5mL/kg (com máximo de 25mL) a cada seis horas para o glicerol 85%. Ambos os agentes foram administrados 15 minutos antes da antibioticoterapia. Todos os pacientes estavam em uso de ceftriaxona, na dose de 80 a 100mg/kg/dia em dose única diária, durante sete a dez dias. Os desfechos primários analisados foram: mortalidade, incidência de sequelas neurológicas graves e perda auditiva grave (incapacidade do melhor ouvido de detectar sons a 80dB, determinada por audiometria tradicional com potencial evocado). A perda de seguimento foi inferior a 20% e o estudo apresentou excelente qualidade metodológica (score de Jadad *et al*=5. Quanto aos resultados, não houve diferenças

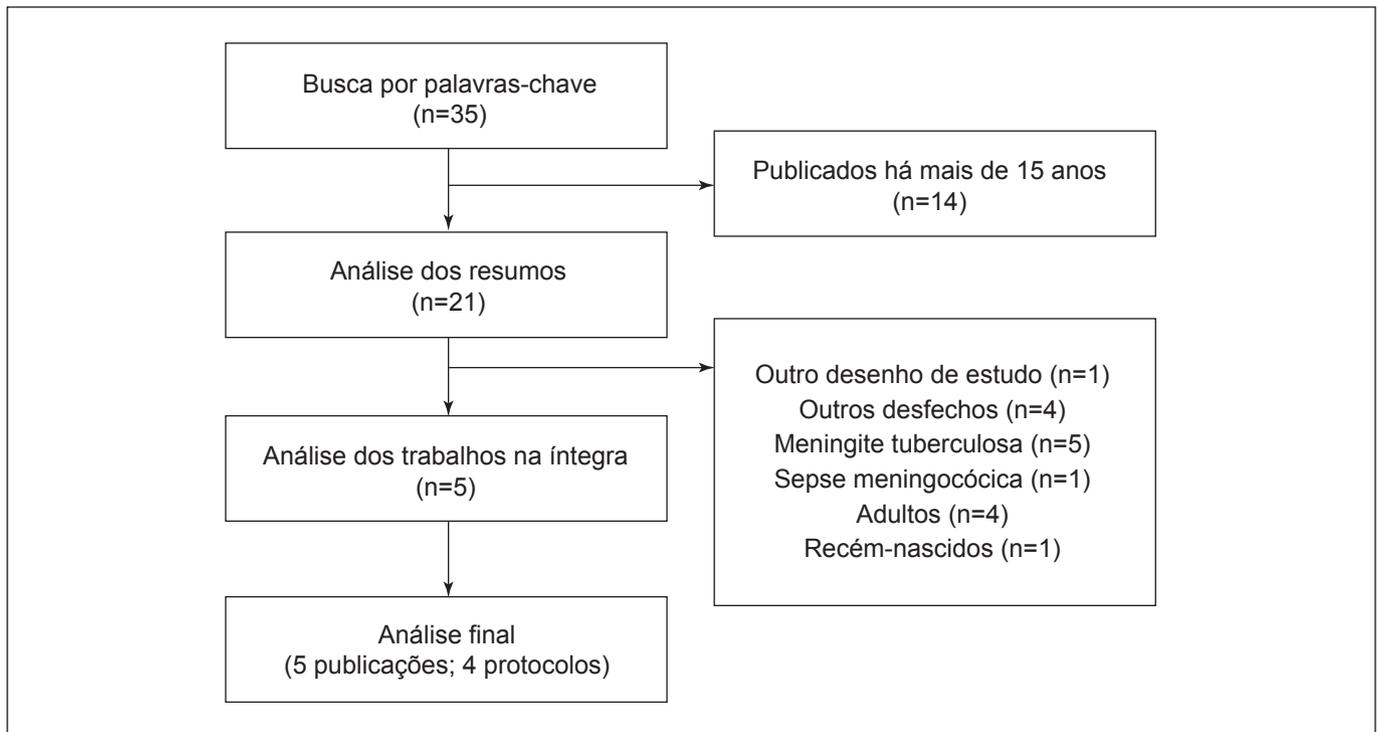


Figura 1 - Fluxograma de seleção e detalhamento dos estudos excluídos

Tabela 1 - Resumo das características dos estudos analisados

Autor	População	Diagnóstico	Cegamento	Antibiótico	Grupos do estudo	Desfechos estudados	Escore de Jadad et al ⁽²²⁾	Resultados	Observações
Peltola et al ^(23,18)	n=654; 2 meses a 16 anos, seis países da América Latina	Bacteriológico ou quimiocitológico	Placebo e medicação de mesma aparência	Ceftriaxona	Dexa + Placebo versus Dexa + Glicerol versus Placebo + Glicerol versus Placebo + Placebo	Mortalidade, sequelas neurológicas graves ou perda auditiva grave; grau de perda auditiva	5	Sem diferença entre os grupos para nenhum dos desfechos	Resultados independentemente do agente etiológico e do tempo de administração do antibiótico
Sankar et al ⁽²⁴⁾	n=58; 2 meses a 12 anos, Hospital pediátrico na Índia	Bacteriológico ou quimiocitológico	Placebo e medicação de mesma aparência	Ceftriaxona	Dexa + Placebo versus Dexa + Glicerol versus Placebo + Glicerol versus Placebo + Placebo	Sequelas neurológicas e auditivas	5	Sem diferença entre os grupos para nenhum dos desfechos	Sem cálculo amostral
Molyneux et al ⁽²⁵⁾	n=598; 2 meses a 13 anos, Queen Elizabeth Central Hospital no Malawi	Bacteriológico ou quimiocitológico	Placebo e medicação de mesma aparência	Penicilina cristalina + cloranfenicol	Dexa versus Placebo	Mortalidade geral, intra-hospitalar e, após alta, sequelas neurológicas e auditivas	5	Sem diferença entre os grupos para nenhum dos desfechos	26% dos pacientes eram portadores de HIV (nº similar nos dois grupos)
Gazi et al ⁽²⁶⁾	n=89; 2 meses a 12 anos, Hospital pediátrico no Paquistão	Bacteriológico ou quimiocitológico	Placebo e medicação de mesma aparência	Ampicilina + cloranfenicol; cefotaxima, se resistência for documentada	Dexa versus Placebo	Mortalidade, sequelas neurológicas e auditivas	5	Sem diferença entre os grupos para nenhum dos desfechos	

HIV: vírus da imunodeficiência humana; Dexa: dexametasona

estatísticas de mortalidade entre os quatro grupos. Com relação às sequelas neurológicas ou à perda auditiva grave, não houve diferença entre o grupo da dexametasona e o placebo. Os dois grupos que utilizaram o glicerol demonstraram menor incidência de complicações neurológicas graves em relação aos outros ($p=0,022$), bem como redução significativa de um desfecho combinado de seqüela neurológica grave e mortalidade ($p=0,016$). Digno de nota, quando analisados apenas os casos que tiveram o agente etiológico confirmado, o benefício glicerol perdeu a significância estatística, mantendo apenas uma tendência ($p=0,081$). Em 2010, Peltola *et al* publicaram os resultados detalhados do estudo audiológico de 383 pacientes do estudo⁽¹⁸⁾. A redução no número de pacientes estudados foi decorrente da mortalidade (83 pacientes), 155 foram testados apenas para perda auditiva grave (80dB) e 33 não foram testados adequadamente. A dexametasona, o glicerol ou a combinação dos agentes não foram capazes de prevenir a perda auditiva nos pacientes pediátricos com MB e isso ocorreu independentemente do agente causador ou do momento de administração do antibiótico (antes ou após administração de ceftriaxona).

Ainda em 2007, Sankar *et al* realizaram um estudo com 58 pacientes de 2 meses a 12 anos admitidos entre junho de 2002 e setembro de 2003 com MB no Departamento de Pediatria de um hospital-escola, no Norte da Índia⁽²⁴⁾. Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico prévio de déficit neurológico, derivação ventriculoperitoneal, desnutrição grave, imunodeprimidos, portadores de doenças crônicas e pacientes com história de trauma. O diagnóstico foi confirmado por meio de resultados positivos nas culturas de líquido cefalorraquidiano (LCR) e sangue, positividade em teste de aglutinação por látex e análise quimiocitológica de líquido sugestiva de MB. Os pacientes foram randomizados por meio de lista de randomização e o cegamento deu-se pelo uso de pacotes codificados e drogas idênticas ao placebo. Os pacientes foram divididos em quatro grupos para recebimento de: glicerol oral ou por sonda nasogástrica (SNG), associado a placebo endovenoso ($n=13$); dexametasona endovenosa associada a placebo oral ou por SNG ($n=12$); glicerol oral ou por SNG, associado à dexametasona endovenosa ($n=20$); e placebo, oral ou por SNG, associado a placebo endovenoso. Todos os pacientes receberam ceftriaxona endovenosa (100mg/kg/dia) por pelo menos sete dias. Os sobreviventes foram avaliados no momento da alta hospitalar e um mês depois para análise dos desfechos: sequelas neurológicas e auditivas. O estudo apresentou perda de seguimento <20% e alta qualidade metodológica (escore de Jadad *et al*=5), porém,

não descreveu o cálculo amostral. Quanto aos resultados, não houve diferenças estatísticas na incidência de sequelas neurológicas ou auditivas entre os quatro grupos estudados.

Molyneux *et al* publicaram em 2002 dados de seu estudo avaliando a eficácia da dexametasona em comparação com placebo, como terapia adjuvante, em 598 pacientes de 2 meses a 13 anos com MB, em um hospital no Malawi⁽²⁵⁾. Pacientes que haviam recebido antibioticoterapia de amplo espectro nas 24 horas anteriores foram excluídos. O diagnóstico de MB foi definido como presença de >100 leucócitos com predomínio de granulócitos no líquido, bacterioscopia de líquido positiva ou cultura de líquido ou hemocultura positivas. Os pacientes foram randomizados em bloco para recebimento de dexametasona (0,4mg/kg a cada 12 horas por 2 dias) ou placebo cinco a dez minutos antes da primeira dose de antibióticos. O estudo duplo cego foi realizado com droga e placebo aparência idêntica, codificados para os grupos. Os pacientes receberam penicilina cristalina (200.000UI/kg/dia) e cloranfenicol (100mg/kg/dia), por sete a dez dias. O desfecho primário analisado foi a mortalidade, e os secundários incluíam sequelas neurológicas avaliadas um e seis meses após a alta. A perda de seguimento foi inferior a 20% e a qualidade metodológica do ensaio clínico foi alta (escore de Jadad *et al*=5). Como resultado, não houve diferença estatística entre dexametasona e placebo para mortalidade ou incidência de sequelas neurológicas. Não houve diferença na mortalidade, na incidência de sequelas neurológicas e na surdez, na análise por agentes etiológicos, exceto para o pneumococo, havendo maior incidência de déficits neurológicos nos pacientes que receberam a dexametasona ($p=0,01$).

Em outro estudo publicado em 1996, Qazi *et al* analisaram 89 pacientes de 2 meses a 12 anos com MB, selecionados de abril de 1990 a março de 1992 em um hospital de Pediatria no Paquistão⁽²⁶⁾. Crianças com doenças renais ou hepáticas, patologias do sistema nervoso central (epilepsias, hidrocefalia, história prévia de meningite, perda auditiva e retardo mental) ou história de trauma foram excluídas. O diagnóstico de MB foi definido como bacterioscopia de líquido positiva, teste de aglutinação com látex positivo no líquido ou presença de duas anormalidades quimiocitológicas no líquido (>1.000 polimorfonucleares; proteinorraquia >1g/L; glicorraquia <50% da glicemia). O cegamento duplo foi cumprido com droga e placebo de aparências idênticas, codificados para os grupos. A randomização foi feita com lista computadorizada e dividiu os pacientes em dois grupos, que receberam, 10 a 15 minutos antes da primeira dose de antibióticos, dexametasona EV (0,6mg/kg/dia em

quatro doses; n=48) ou placebo EV (mesmo volume que a dexametasona; n=41), mantidos por quatro dias. Todos os pacientes receberam ampicilina (300mg/kg/dia em quatro doses) e cloranfenicol (100mg/kg/dia em quatro doses) durante pelo menos dez dias, ocorrendo a troca para cefotaxima (200mg/kg/dia em quatro doses) em caso de micro-organismo resistente às duas primeiras drogas. Dentre os desfechos analisados, foram consideradas a mortalidade e a incidência de sequelas neurológicas e auditivas até um ano após a alta hospitalar. Não houve diferença estatística entre os grupos para nenhum dos desfechos considerados.

Discussão

Com relação aos desfechos estudados (mortalidade, sequelas neurológicas e perda auditiva), nenhum dos ensaios clínicos demonstrou benefícios no uso da terapia adjuvante com dexametasona em pacientes pediátricos com MB. Os estudos analisados tiveram alta qualidade, todos com escore de Jadad *et al* igual a cinco, caracterizando estudos randomizados de modo adequado, com cegamento duplo eficaz e com descrição de perdas de seguimento, o que torna seus resultados significativos do ponto de vista metodológico⁽²²⁾. O total de pacientes nos estudos incluídos foi 1.399, dos quais 531 receberam somente dexametasona e 510, somente placebo. Todos os participantes receberam antibioticoterapia, ainda que com algumas diferenças nas medicações utilizadas. As perdas de seguimento foram inferiores a 20% nos estudos analisados. Dessa forma, não há evidências suficientes na literatura para indicar rotineiramente o uso da dexametasona como terapia adjuvante na MB. Seu uso parece somente ter sido justificado em alguns ensaios clínicos e estudos observacionais mais antigos^(14,15,27,28).

Os primeiros ensaios clínicos, de Lebel *et al*⁽¹⁴⁾ e Odio *et al*⁽¹⁵⁾, publicados em 1988 e em 1991, respectivamente, incluíram 301 pacientes pediátricos e demonstraram benefício, com 12% de redução de perda auditiva no estudo de Lebel *et al* e 24% de redução de sequelas neurológicas e auditivas no estudo de Odio *et al* com o uso da dexametasona comparado ao placebo, o que justificaria seu uso como terapia adjuvante na MB em crianças. Entretanto, nesses mesmos estudos, não houve diferença na mortalidade entre os grupos e a porcentagem de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) em ambos foi maior que 80%. Porém, outro ensaio clínico, realizado em 1995 com 173 crianças de oito semanas a 12 anos, não demonstrou diferenças entre dexametasona e placebo para sequelas neurológicas, auditivas

e do desenvolvimento⁽²⁹⁾. Neste estudo, apenas 60% das meningites foram causadas pelo Hib.

Quanto aos estudos observacionais, uma análise retrospectiva brasileira de prontuários de 179 crianças entre seis meses e cinco anos com MB, atendidas em 1991 e 1992, demonstrou redução de 14% na mortalidade e na ocorrência de sequelas neurológicas e auditivas com o uso da dexametasona como terapia adjuvante⁽²⁷⁾. Quando considerados somente os casos de meningite por Hib, a redução de sequelas aumentou para mais de 20%. Outro estudo retrospectivo de 180 crianças com meningite pneumocócica, atendidas de 1993 a 1996 nos Estados Unidos, não demonstrou nenhum benefício no uso da dexametasona⁽³⁰⁾.

Uma explicação para a ausência de resultados positivos nos ensaios clínicos mais recentes poderia ser uma mudança epidemiológica ocorrida nos últimos anos. Em especial, a altíssima incidência de meningite por Hib, germe virulento com alto índice de complicações, diminuiu fortemente após vários anos de vacinação em larga escala e sua incidência chegou a diminuir 55% nos EUA⁽³¹⁾. Os estudos discutidos anteriormente corroboram com a hipótese desta mudança epidemiológica ao demonstrar benefícios do uso da dexametasona naquelas casuísticas com alta porcentagem de meningite por Hib e ausência de efeitos protetores na meningite pneumocócica. Além da vacina para o Hib, a introdução da vacina pneumocócica conjugada nos anos 2000 foi responsável por uma diminuição de quase 60% dos casos de meningite pneumocócica em menores de 18 anos, de 1998 a 2005, em um levantamento epidemiológico americano⁽³²⁾. Portanto, é plausível que a grande contribuição das estratégias de prevenção tenha minimizado a eficácia da dexametasona adjuvante e que esta tenha perdido seu papel no atual contexto epidemiológico da MB na população pediátrica.

Nenhum dos estudos considerados nesta revisão demonstrou, entretanto, aumento de complicações neurológicas e/ou auditivas ou mortalidade com o uso da dexametasona. Somente o estudo de Peltola *et al*⁽²³⁾ indicou aumento dos riscos de hemorragia digestiva, porém, sem influenciar os desfechos considerados. Dessa forma, não se pode preconizar a dexametasona como terapia adjuvante na MB em crianças devido à ausência de evidências para seu uso. No entanto, também não há dados suficientes para contraindicá-la. Acredita-se que enfatizar estratégias de prevenção e de diagnóstico e encaminhamento precoces apresentam maior importância na realidade atual.

A presente revisão incluiu somente quatro estudos e, destes, o de Sankar *et al*⁽²⁴⁾ contava com uma amostra muito

pequena, sem a realização de adequado poder amostral, o que poderia limitar a capacidade de comparação de seu estudo e tornar seus resultados pouco significativos. As populações dos diferentes estudos foram bastante heterogêneas, sendo um da América Latina, dois da Ásia e um da África, limitando a extrapolação dos resultados. Quanto ao estudo de Molyneux *et al*⁽²⁵⁾, a alta prevalência da infecção pelo HIV (aproximadamente 26%), ainda que similar entre os grupos dexametasona e placebo, poderia funcionar como fator de confusão. Em análise de subgrupo publicada separadamente de seu próprio estudo, Molyneux *et al*⁽³³⁾ demonstraram que a mortalidade por MB foi maior nos pacientes com soropositividade para o HIV ($p < 0,001$), ainda que o status do HIV não tenha produzido diferença significativa na incidência de sequelas neurológicas. De importância, a eficácia da dexametasona nos pacientes com HIV não consistiu em desfecho primário da pesquisa e, portanto, o valor de tal dado é limitado. Os outros estudos avaliados não incluem dados sobre a soropositividade para o HIV, ainda que, nos estudos de Peltola *et al*⁽²³⁾ e Sankar *et al*⁽²⁴⁾, pacientes com imunossupressão conhecida tenham sido excluídos.

Na aplicação dos presentes resultados, deve-se enfatizar que somente foram encontrados quatro ensaios clínicos randomizados após cuidadosa revisão da literatura dos últimos 15 anos. Portanto, há ainda necessidade de ensaios clínicos randomizados bem desenhados, duplo-cegos, preferivelmente multicêntricos, com amostras de tamanho adequado, com pequena ou nenhuma perda de seguimento e métodos

padronizados de mensuração e análise de desfechos para a avaliação adequada do uso da dexametasona adjuvante na MB em crianças no contexto epidemiológico atual.

O baixo número de estudos encontrados poderia ser explicado pela grande diminuição na incidência de MB⁽³²⁾, em especial nos países desenvolvidos, reduzindo sua importância epidemiológica. Essa baixa incidência poderia explicar também a existência de vários estudos com amostras pequenas, contendo adultos e crianças em um mesmo grupo. Os baixos riscos e a ausência de evidências que contraindicam o uso da dexametasona certamente contribuem para diminuir o número de pesquisas clínicas sobre a droga.

O desenvolvimento de novas estratégias para a reduzir a mortalidade e as sequelas da MB em crianças é de grande importância, uma vez que os custos da morbidade em longo prazo largamente ultrapassam os custos do diagnóstico e do tratamento dessa doença⁽³⁴⁾. No estudo de Peltola *et al*⁽²³⁾, os grupos glicerol mostraram redução de sequelas neurológicas graves em relação ao placebo e à dexametasona. Esse dado é relevante para futuras investigações sobre o papel deste agente na MB em crianças, ainda que, após ajuste para casos de etiologia confirmada, o benefício do glicerol tenha perdido a significância estatística.

Pode-se concluir que as evidências encontradas na literatura são insuficientes para indicar de forma rotineira o uso da dexametasona como terapia adjuvante para reduzir a mortalidade, a perda auditiva e as sequelas neurológicas em pacientes pediátricos com MB não tuberculosa.

Referências bibliográficas

- Molyneux E, Riordan FA, Walsh A. Acute bacterial meningitis in children presenting to the Royal Liverpool Children's Hospital, Liverpool, UK and the Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi: a world of difference. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:29-37.
- Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-48.
- Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP *et al*. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [homepage on the Internet]. Meningite – casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação – Sinan Net [cited 2011 May 21]. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/meningite/bases/meninbrnet.def>
- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.
- Koomeen I, Grobbee DE, Roord JJ, Donders R, Jennekens-Schinkel A, van Furth AM. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics* 2003;112:1049-53.
- 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.
- Woolley AL, Kirk KA, Neumann AM Jr, McWilliams SM, Murray J, Freind D *et al*. Risk factors for hearing loss from meningitis in children: the Children's Hospital experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:509-14.
- Oostenbrink R, Maas M, Moons KG, Moll HA. Sequelae after bacterial meningitis in childhood. *Scand J Infect Dis* 2002;34:379-82.
- Koomeen I, Grobbee DE, Roord JJ, Jennekens-Schinkel A, van der Lei HD, Kraak MA *et al*. Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr* 2004;93:1378-85.
- Anderson V, Anderson P, Grimwood K, Nolan T. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset. *J Pediatr Psychol* 2004;29:67-81.
- Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, Welsh JE, Jane JA, Sande MA. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest* 1980;66:243-53.
- Täuber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985;151:528-34.

14. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM *et al*. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
15. 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.
16. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, Molyneux EM, Peltola H *et al*. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254-63.
17. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004405.
18. 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.
19. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes [cited 2011 May 25]. Available from: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf
20. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467-92.
21. Buonsenso D, Serranti D, Valentini P. Management of central nervous system tuberculosis in children: light and shade. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:845-53.
22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
23. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG *et al*. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;45:1277-86.
24. Sankar J, Singhi P, Bansal A, Ray P, Singhi S. Role of dexamethasone and oral glycerol in reducing hearing and neurological sequelae in children with bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 2007;44:649-56.
25. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K *et al*. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:211-8
26. Qazi SA, Khan MA, Mughal N, Ahmad M, Joomro B, Sakata Y *et al*. Dexamethasone and bacterial meningitis in Pakistan. *Arch Dis Child* 1996;75:482-8.
27. 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.
28. 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.
29. Wald ER, Kaplan SL, Mason EO Jr, Sabo D, Ross L, Ardit M *et al*. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. *Pediatrics* 1995;95:21-8.
30. Ardit M, Mason EO Jr, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE *et al*. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998;102:1087-97.
31. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL *et al*. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
32. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS *et al*. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:244-56.
33. Molyneux EM, Tembo M, Kayira K, Bwanaisa L, Mwenechanya J, Njobvu A *et al*. The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Arch Dis Child* 2003;88:1112-8.
34. 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.