

# Meningococcal disease and meningitis

## *Doença meningocócica e meningite*

Ricardo G. Branco<sup>1</sup>, Carolina F. Amoretti<sup>2</sup>, Robert C. Tasker<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Revisar a literatura pertinente ao diagnóstico e tratamento de doença meningocócica (DM).

**Fontes dos dados:** Revisão não-sistemática da literatura médica através de busca na base de dados MEDLINE usando os seguintes termos: meningocócico, choque séptico, diagnóstico, e tratamento. Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância para o objetivo do trabalho e de acordo com a opinião dos autores.

**Síntese dos dados:** A DM é uma das principais causas de morte em crianças, devido à infecção. Ela progride rapidamente e é preciso um alto grau de suspeita para se estabelecer o diagnóstico precocemente. Intervenção precoce com fluidoterapia agressiva e antibioticoterapia podem melhorar significativamente o desfecho. Na unidade de tratamento intensivo pediátrico, uma grande quantidade de volume pode ser necessário durante os primeiros dias e drogas vasoativas são geralmente usadas. Coagulopatia é freqüente, mas não tem tratamento específico. O uso de colóides e esteróides pode ser benéfico, mas outros tratamentos novos tais como insulina e proteína C ativada ainda precisam ser investigados em mais detalhe. O tratamento de resgate com circulação extracorpórea pode ser adequado em casos com complicações causadas pela síndrome do desconforto respiratório agudo grave, mas não no caso de choque refratário. A meningite geralmente não é diagnosticada na DM por causa da gravidade da doença e da incapacidade de realização de uma punção lombar com segurança em um paciente com coagulopatia, coma, ou instabilidade hemodinâmica. Quando presentes, edema cerebral e fluxo sanguíneo cerebral anormal são as principais preocupações. O uso de solução hiperosmolar pode ser necessário, mas a principal intervenção terapêutica é garantir pressão sanguínea adequada para que a perfusão cerebral seja adequada. Convulsões e hiponatremia devem ser tratadas agressivamente. Esteróides parecem não afetar o desfecho na meningite meningocócica.

**Conclusões:** DM é uma infecção com risco de vida que necessita reconhecimento e tratamento precoces. Ressuscitação volumétrica e antibioticoterapia em tempo adequado são as terapias mais efetivas no tratamento da DM. Outras terapias, como uso de esteróides, podem ser úteis em seu tratamento mas ainda necessitam estudos confirmatórios.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S46-53: Doença meningocócica, sepsis, meningite, cuidados intensivos, pediatria, púrpura.*

### Abstract

**Objective:** To review the literature relevant to diagnosis and management of meningococcal disease (MD).

**Sources:** Non-systematic review of medical literature through the MEDLINE database using the terms meningococcal, septic shock, diagnosis, and treatment. Articles were selected according to their relevance to the objective of the study and according to the authors' opinion.

**Summary of the findings:** MD is a leading cause of death due to infection in children. It progresses rapidly and a high level of suspicion is necessary for early diagnosis. Early intervention with aggressive fluid resuscitation and antibiotic therapy can significantly improve outcome. In the pediatric intensive care unit, a large amount of fluids may be required during the first few days and vasoactive drug infusions are often needed. Coagulopathy is frequent, but it has no specific treatment. The use of colloids and steroids may be beneficial, but other new therapies such as insulin and activated protein C still need further assessment. Rescue therapy with extracorporeal membrane oxygenation may be appropriate in cases complicated by severe acute respiratory distress syndrome, but not for refractory shock. Meningitis is often not diagnosed in MD because of the severity of illness and the inability to perform a lumbar puncture safely in a patient with coagulopathy, coma, or hemodynamic instability. When present, cerebral edema and altered cerebral blood flow are the main concerns. The use of osmolar solution may be necessary, but the main therapeutic intervention is to ensure adequate blood pressure for adequate cerebral perfusion. Seizures and hyponatremia should be aggressively treated. Steroids do not appear to affect outcome in meningococcal meningitis.

**Conclusions:** MD is a life-threatening infection that requires early recognition and treatment. Time sensitive fluid resuscitation and antibiotic therapy are the most effective therapies for MD. Other therapies such as steroids may have a place in MD treatment but more definitive studies are necessary.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S46-53: Meningococcal disease, sepsis, meningitis, critical care, pediatrics, purpura.*

1. MD. Department of Paediatrics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK. Paediatric Intensive Care Unit, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK.
2. MD. Paediatric Intensive Care Unit, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK.
3. MB, BS, MD, FRCP. Department of Paediatrics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK. Paediatric Intensive Care Unit, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK.

**Como citar este artigo:** Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S46-53.

doi 10.2223/JPED.1612

## Doença meningocócica

A doença meningocócica (DM) é uma das principais causas de morte em crianças, devido à infecção. A mortalidade em países desenvolvidos é de aproximadamente 10%, mas atinge até 50% nos países em desenvolvimento. No Brasil, a DM tem uma taxa de mortalidade em torno de 20%<sup>1</sup>.

*Neisseria meningitidis*, o agente causal da DM, está presente na nasofaringe de indivíduos normais. A infecção meningocócica se desenvolve quando o microorganismo se espalha a partir da mucosa nasofaríngea e invade a corrente sanguínea. O polimorfismo genético de moléculas tais como lectina ligadora de manose está fortemente associado à suscetibilidade de um indivíduo à doença<sup>2</sup>. As manifestações clínicas da DM variam, com alguns casos de doença leve, mas a manifestação mais comum é a síndrome séptica e/ou meningite. Neste artigo, nos concentraremos nas formas mais graves da doença que normalmente requerem internação na unidade de tratamento intensivo pediátrico (UTIP).

## Pontos críticos da DM

### Reconhecimento precoce

A DM grave progride rapidamente para choque, falência de múltiplos órgãos e óbito em 24 h se não houver tratamento urgente. Sintomas não-específicos como febre, sonolência, náusea e vômitos, irritabilidade e falta de apetite, estão presentes de 4 a 6 h após o início da doença. Sinais não-específicos de sepse (ex: dor na perna, mãos e pés frios, e cor anormal) também são observados dentro de 12 h após o início da doença. O *rash* purpúrico clássico, com desenvolvimento rápido, e dor ou rigidez de nuca geralmente aparecem depois de 12 h. Infelizmente, a maioria dos casos de DM é diagnosticada após o aparecimento desses sinais tardios e é bastante comum encontrar crianças hospitalizadas com diagnóstico inicial incorreto<sup>3</sup>.

Nos cuidados primários, deve haver um alto grau de suspeita de DM em crianças com sinais precoces não-específicos. A saúde pública tem um papel essencial nesse diagnóstico precoce de DM e campanhas educativas que auxiliem no reconhecimento precoce podem reduzir a mortalidade<sup>4</sup>.

### Reconhecimento precoce do choque

O reconhecimento precoce do choque é crucial. Ele permite a intervenção precoce e um desfecho melhor<sup>5</sup>. Choque é a incapacidade do sistema circulatório de fornecer perfusão adequada aos tecidos; portanto, sinais de hipoperfusão tais como perfusão periférica insuficiente, nível de consciência alterado, e débito urinário reduzido devem ser evidentes. Contudo, o corpo pode compensar pela perda de até 25 a 40% do volume sanguíneo sem desenvolver hipotensão. A taquicardia pode ser o único sinal precoce presente e a hipotensão normalmente significa que a criança tem pouca reserva he-

modinâmica. Na prática do dia a dia, portanto, quando há suspeita de DM em uma criança, fluidoterapia deve ser instituída imediatamente.

## Intervenção precoce

### Fluidoterapia

A fluidoterapia deve ser iniciada aos primeiros sinais de choque. O objetivo é restabelecer a fisiologia normal para a idade (isto é, frequência cardíaca, tempo de preenchimento capilar, débito cardíaco, pressão sanguínea). A terapia inicial e de emergência deve incluir bolus repetidos de 20 mL/kg de cristalóide isotônico (ex: soro fisiológico 0,9%) ou colóides (ex: albumina) até que o choque tenha sido resolvido. Caso mais de 60 mL/kg tenha sido usado, a criança deve ser encaminhada a um centro terciário. A intubação endotraqueal eletiva e o tratamento com drogas vasoativas devem ser considerados. A fluidoterapia não deve ser interrompida em 60 mL/kg, e as crianças com DM grave podem necessitar de 100-200 mL/kg de volume, mas tais pacientes necessitarão de suporte ventilatório.

Estudos experimentais e clínicos sobre o choque séptico defendem o conceito de que o choque persistente tem um impacto adverso sobre a sobrevida de forma tempo-dependente. Cada hora de atraso no tratamento do choque está associada a um aumento de ao menos duas vezes na mortalidade. O tratamento adequado do choque por médicos comunitários melhora o desfecho nas crianças. Há uma taxa de sobrevida de 94% quando o choque é revertido até 75 minutos após sua manifestação<sup>5</sup>. No Reino Unido, a implementação de um programa comunitário de educação hospitalar e reanimação com transporte especializado em UTIP foi associada a uma redução de 10 vezes na mortalidade causada pela DM<sup>6</sup>. Em adultos, a terapia precoce guiada pelo objetivo de obter uma pressão venosa central, pressão arterial média, débito urinário e oxigenação venosa central adequados em até 6 horas após a apresentação de sepse/choque séptico grave, também melhorou o desfecho<sup>7</sup>.

Todavia, a fluidoterapia deve ser realizada com mais cuidado se a criança apresentar sinais de choque e hepatoesplenomegalia ou estertores, uma vez que uma disfunção do miocárdio pode estar presente.

### Antibióticos

Os antibióticos são essenciais para o tratamento da DM. Antibioticoterapia deve ser instituída o quanto antes, logo após o diagnóstico clínico de DM. Ela não deve ser atrasada em decorrência da investigação clínica. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é capaz de identificar as causas bacterianas da sepse sem ser influenciada pelo uso prévio de antibióticos. Ainda que PCR não esteja disponível, os antibióticos devem ser iniciados o mais rápido possível porque o efeito sobre o desfecho supera a necessidade de diagnóstico microbiológico<sup>8,9</sup>. A escolha de qual antibiótico usar deve se basear

na resistência e disponibilidade local. Na maioria dos lugares, as cefalosporinas de terceira geração endovenosas ou intramusculares, tais como ceftriaxona, devem ser usadas como primeira opção. Se não estiverem disponíveis, deve-se usar penicilina endovenosa.

#### *Dicas para a intubação de crianças com doença meningocócica*

Forneça aporte adequado de volume e encontre um bom acesso venoso. A sedação para intubação pode causar vasodilatação e reduzir o desempenho cardíaco, piorando o choque. Sempre tenha um bolus de volume à disposição e esteja preparado para usar vasopressores.

Utilize um algoritmo de sedação com o qual você esteja familiarizado. Em caso de nenhum sinal de pressão intracraniana (PIC) elevada, use quetamina por causa de seus efeitos hemodinâmicos mais brandos quando comparados a outros agentes. Não use etomidato porque ele inibe a liberação de cortisol e piora o desfecho<sup>10</sup>.

Use atropina. A bradicardia reflexa (ou inibição da taquicardia) irá piorar o choque.

A intubação deve ser realizada por um profissional com boa experiência no manejo das vias aéreas em pediatria (ex: especialista em emergência pediátrica, intensivista ou anestesista).

### **Questões relacionadas aos cuidados intensivos na doença meningocócica**

#### **Reanimação e manutenção com volume**

Nos estágios iniciais da DM, grandes quantidades de volume são necessárias para restabelecer o volume circulatório ótimo. Mesmo após a fluidoterapia inicial e o estabelecimento do estado intravascular adequado, o extravasamento capilar em andamento e a maior vasodilatação tornam volume adicional necessário<sup>11</sup>. Na UTIP, o monitoramento adequado da frequência cardíaca e pressão sanguínea invasiva, bem como parâmetros clínicos (ex: tempo de enchimento capilar e amplitude da pressão de pulso) e laboratoriais (ex: lactato, saturação venosa mista) auxilia na determinação da necessidade de fluidoterapia adicional. Em geral, a taquicardia está associada à necessidade de mais volume, mas considere também outros fatores que possam estar envolvidos, como febre e certas drogas. O aparecimento de estertores nos pulmões e de hepatomegalia está associado a um estado intravascular adequado e, às vezes, à disfunção cardíaca. A medição da pressão venosa central não é confiável para a determinação da pressão de enchimento cardíaco ou pré-carga.

A quantidade de volume a ser usada para a manutenção é motivo de discussão. A maioria dos autores sugere o uso de 2/3 da necessidade diária da criança com avaliação cuidadosa do estado intravascular. O excesso de volume pode prejudicar a perfusão tecidual, pois aumenta a pressão venosa. Sempre

que os sinais de estado intravascular reduzido forem evidentes, será necessária fluidoterapia adicional.

#### **Tipos de fluido**

Há controvérsias acerca do tipo de volume a ser usado na reanimação. A falta de estudos randomizados controlados em crianças com choque, especialmente com DM, impossibilita o estabelecimento de recomendações definitivas. Em 2004, o estudo SAFE (saline versus albumin fluid evaluation) comparou o uso de albumina a 4% com o de solução fisiológica como fluido inicial para reanimação em 7000 adultos em estado grave<sup>12</sup>. Esse estudo influenciou consideravelmente todas as meta-análises recentes sobre o assunto. O estudo não revelou nenhuma diferença no desfecho após 28 dias. Todavia, uma análise post-hoc de um subgrupo de pacientes com sepse grave mostrou que o uso de albumina apresentou um risco relativo de 0,87 (IC95% 0,74-1,02;  $p = 0,09$ ), sugerindo um efeito benéfico da albumina em pacientes com sepse<sup>12</sup>. Uma segunda análise post-hoc, incluindo pacientes com albumina sérica basal  $< 25$  g/L, mostrou que o uso de albumina estava associado à tendência a menor mortalidade [OR de 0,87 (IC95% 0,73-1,05;  $p = 0,14$ )]<sup>13</sup>. Sabe-se que crianças com DM apresentam sepse grave e albumina sérica mais baixa; portanto, elas podem fazer parte dos subgrupos que se beneficiam com o uso de albumina a 4%. No Reino Unido, alguns intensivistas pediátricos defendem o uso de colóides (albumina a 4,5%) na DM<sup>14</sup>. Nos últimos 15 anos, a mortalidade da DM diminuiu para 2%<sup>6</sup>. O motivo dessa redução na mortalidade é evidentemente multifatorial, mas o uso rotineiro de albumina pode ter certa influência<sup>14</sup>.

Devido à falta de evidências diretas sobre o uso de colóides na DM, é difícil fazer quaisquer recomendações. Como referência, a recomendação não baseada em evidências de 20 mL/kg de colóide para cada 40 mL/kg de solução fisiológica normal, pode ser útil no tratamento da DM.

#### **Seleção de antibióticos**

A antibioticoterapia é o cerne do tratamento. Na DM, três fatores influenciam o sucesso da antibioticoterapia. Em primeiro lugar, quando os antibióticos são administrados (conforme discutido anteriormente). Em segundo lugar, a penetração do antibiótico nos tecidos. Em terceiro, a resistência ao antibiótico. O início precoce da antibioticoterapia reduz a mortalidade na meningococemia<sup>8,9</sup>, entretanto, a cobertura inadequada aumenta a mortalidade. Portanto, o tratamento com antibióticos de amplo espectro que tenham boa penetração no líquido cefalorraquidiano (ex: ceftriaxona, cefotaxima) deve ser administrado o quanto antes possível. Se antibióticos com espectro microbiológico mais restrito já tiverem sido administrados, deve-se alterar o tratamento para antibióticos com espectro maior até que a sensibilidade aos antimicrobianos seja conhecida. Quando os resultados de sensibilidade estiverem disponíveis, a antibioticoterapia

pode ser orientada por esses resultados, mas se deve ter cuidado especial com os antibióticos com concentração inibitória mínima adequada (ex: ceftriaxona < 0,12 mg/L; penicilina < 0,06 mg/L)<sup>15</sup>.

### **Suporte hemodinâmico**

Na DM, vários fatores causam instabilidade hemodinâmica, por exemplo, vasodilatação, extravasamento capilar, disfunção do miocárdio e microtrombose. O restabelecimento da perfusão tecidual efetiva é o objetivo terapêutico principal do tratamento do choque. A normalização da pressão sanguínea não normalizará necessariamente a perfusão tecidual, pois pode haver insuficiência microvascular devido à microtrombose e lesão endotelial.

Fluidoterapia é o tratamento de primeira linha para transtornos hemodinâmicos na DM. Se a fluidoterapia adequada tiver sido usada e a criança continuar hemodinamicamente instável, então se deve iniciar a administração de drogas vasoativas. Noradrenalina é o vasopressor de primeira linha para o tratamento de hipotensão e tem que ser infundido em uma veia central. Em crianças com suspeita de pressão intracraniana elevada, a veia jugular deve ser evitada. Pode-se administrar dopamina através de uma veia periférica enquanto um acesso venoso central está sendo obtido. A infusão de dopamina está associada à disfunção neuroendócrina, tal como inibição de prolactina<sup>16</sup>, e foi recentemente associada à elevada mortalidade em adultos<sup>17</sup>. Não recomendamos o uso prolongado de infusão de dopamina. Altas doses de noradrenalina são geralmente necessárias em casos graves de DM e, em alguns casos, outros vasopressores (ex: vasopressina) podem ser usados em crianças com resistência vascular muito baixa. A utilização excessiva de vasopressores pode levar ao aumento da resistência vascular sistêmica, insuficiência microvascular, e comprometimento da perfusão periférica. Crianças com DM podem ter disfunção miocárdica<sup>18</sup> e podem necessitar de suporte inotrópico. Milrinona melhora o desempenho do miocárdio e reduz a pós-carga cardíaca. Contudo, hipotensão e pressão diastólica baixa podem complicar o tratamento e podem estar associadas à piora do estado clínico. Dobutamina possui efeitos inotrópicos e cronotrópicos, aumentando o desempenho do miocárdio. Ela melhora o fluxo microcirculatório em situações onde a resistência vascular sistêmica se eleva e o débito cardíaco diminui. Entretanto, em crianças com DM e taquicardia grave (possivelmente com necessidade de fluidoterapia adicional) o efeito cronotrópico da dobutamina pode causar taquicardia inaceitável e maior instabilidade hemodinâmica. O artigo "Suporte farmacológico de lactentes e crianças em choque séptico" neste número do Jornal de Pediatria fornece maiores informações a respeito dessas e outras drogas vasoativas para o tratamento do choque.

### **Uso de esteróides**

O uso de esteróides na DM é controverso. Em adultos com sepse, disfunção adrenal relativa é um achado freqüente e o uso de hidrocortisona em pacientes que não respondem ao teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) melhora o desfecho<sup>19</sup>. Não existem estudos a respeito em crianças. Todavia, há evidências indiretas a favor do uso de hidrocortisona no choque meningocócico.

Primeiro, a coagulopatia que acompanha a DM está associada à trombose microvascular, lesão endotelial, e risco elevado de sangramento. A vasculatura da glândula adrenal parece ser especialmente suscetível a essas alterações e há muitos estudos descrevendo hemorragia adrenal bilateral (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)<sup>20</sup>. É importante observar que um nível inicial elevado de cortisol não exclui hemorragia adrenal importante. Essa hemorragia pode ocorrer a qualquer momento durante a DM e a redução dos níveis de cortisol pode levar algum tempo<sup>21</sup>. Crianças com evidência de hemorragia adrenal devem receber uma dose de reposição de estresse de hidrocortisona.

Em segundo lugar, a associação entre o nível de cortisol e o desfecho em crianças com DM difere significativamente dos adultos. Adultos que morrem de choque séptico apresentam níveis basais de cortisol maiores do que aqueles que sobrevivem à doença<sup>22</sup>. Crianças que morrem de DM possuem níveis basais de cortisol menores quando comparadas com crianças sobreviventes<sup>23</sup>. Crianças que morrem de DM também apresentam níveis mais altos de ACTH (razão cortisol/ACTH mais baixa), o que aponta uma produção inadequada de cortisol<sup>23,24</sup>. Além disso, quando crianças com DM são agrupadas de acordo com a intensidade do tratamento necessário, aquelas com necessidades moderadas apresentam níveis basais de cortisol maiores em comparação àquelas com pequenas e grandes necessidades de tratamento. No entanto, após um teste de ACTH em baixas doses, crianças nos grupos com necessidades pequenas e moderadas de tratamento têm níveis de cortisol maiores que crianças com grandes necessidades de tratamento<sup>24,25</sup>. Esse achado sugere que a disfunção adrenal está presente na DM grave. Finalmente, níveis reduzidos de proteína ligadora de cortisol são encontrados em adultos (o que poderia invalidar as determinações cortisol total), mas não em crianças com DM<sup>23</sup>.

Em crianças com sepse, existem vários estudos que descrevem a importância dos testes de estimulação com ACTH. Nas crianças com DM, não há evidências suficientes para avaliar ou desaconselhar o uso de testes de estimulação com ACTH. As diferentes respostas adrenais da sepse em adultos e da DM pediátrica fazem com que a extrapolação não seja confiável. Em nossa rotina, é comum o uso empírico de hidrocortisona em dose de reposição de estresse em crianças com sintomas graves de DM. Como os níveis plasmáticos de cortisol nos sobreviventes à DM podem atingir 5 a 10 vezes o valor

basal, sugerimos que a dose de reposição de estresse de hidrocortisona seja 5 a 10 vezes a reposição fisiológica ou 5 a 10 mg/kg/dia (dividida em três doses; dose máxima de 300 mg/dia).

O uso de dexametasona para o tratamento de meningite meningocócica será discutido mais adiante (em Meningite).

### **Controle glicêmico**

Hiperglicemia é um achado comum na doença crítica e sua resposta fisiológica é tolerada na UTIP há tempos. Ela faz parte da resposta normal ao estresse, estando associada à resistência periférica à insulina, combinada com anabolismo. Em crianças gravemente doentes, estudos recentes mostram que a intensidade e duração da hiperglicemia estão associadas ao desfecho<sup>26</sup>. Descrevemos a influência dos níveis de glicose em crianças com choque séptico, tendo relatado um aumento de 2,6 vezes na mortalidade quando os níveis de glicose ultrapassam o pico de 178 mg/dL<sup>27</sup>.

Em adultos, Van den Berghe et al. descreveram o uso de insulina para tratar hiperglicemia e normalizar os níveis sanguíneos de glicose. Essa intervenção foi associada a uma redução relativa de 42% na mortalidade em uma UTI cirúrgica<sup>28</sup>. Redução de bacteremia (46%), insuficiência renal aguda (41%), transfusão de hemácias (50%), e polineuropatia da doença crítica (44%) também foram relatadas<sup>28</sup>. No tratamento intensivo de adultos, entretanto, os resultados não foram tão significativos. A mortalidade foi reduzida apenas nos pacientes que ficaram internados na UTI durante mais de 3 dias (31,2% *versus* 38,1%)<sup>29</sup>. Dentre os pacientes que ficaram internados por menos de 3 dias, o tratamento com insulina foi associado a um aumento na mortalidade (26,8% *versus* 18,7%).

Em crianças com DM, um pequeno estudo de coorte mostrou uma associação entre hiperglicemia e gravidade da doença. Contudo, a hiperglicemia foi associada a baixos níveis de insulina, revelando uma diferença marcante entre a fisiopatologia do estresse em adultos e crianças<sup>23</sup>. Nenhum estudo avaliou o uso de insulina em crianças gravemente doentes. Apesar do resultado positivo com os adultos gravemente enfermos, as diferenças entre adultos e crianças com necessidade de internação na UTI dificultam a recomendação do uso rotineiro de insulina. Outros fatores também causam preocupação. Primeiramente, hipoglicemia é freqüente nas crianças que necessitam de internação em UTIP e está associada à elevada mortalidade<sup>30</sup>. Portanto, hipoglicemia associada ao tratamento com insulina pode ser prejudicial. A implementação de controle glicêmico rígido em crianças pode estar associado à alta incidência de hipoglicemia e a um aumento significativo nos cuidados de enfermagem (observação não-publicada). Finalmente, com base na experiência médica na UTI adulta, os casos mais graves de DM possível-

mente não se beneficiem com o controle glicêmico, já que os pacientes mais graves vão a óbito até 3 dias após a internação.

Estamos investigando atualmente a resposta endócrina à insulina em crianças gravemente doentes. De acordo com nossa experiência, a normoglicemia é difícil de ser atingida de forma segura com a insulina; hiperglicemia leve é mais fácil de ser manejada, mas ainda há que se ficar vigilante a fim de evitar a hipoglicemia. Não recomendamos o uso rotineiro de insulina em crianças com DM a não ser nos estudos clínicos. Hiperglicemia grave (glicose > 200 mg/dL ou evidência de glicosúria) deve ser tratada.

### **Coagulação na DM**

A coagulopatia associada à DM é freqüente e geralmente multifatorial. Há um desequilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise e portanto, embora os testes formais de coagulação possam ser significativamente prolongados, há uma tendência à trombose intravascular. O rash purpúrico que não desaparece a digito pressão associado à DM origina-se da lesão endotelial induzida pela endotoxina e da vasculite. A presença de choque produz um ciclo vicioso onde a vasculite e a trombose microvascular associada levam a hipoperfusão. Choque induz à lesão endotelial, vasculite e coagulação intravascular disseminada.

A presença de endotoxina meningocócica no sangue gera uma resposta pró-inflamatória aguda grave. Citocinas estimulam a liberação de fatores teciduais levando à formação de trombina e coágulos de fibrina. As citocinas e a trombina inibem o ativador do plasminogênio tecidual através da liberação do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, comprometendo a rota fibrinolítica endógena. A formação de trombina estimula as rotas inflamatórias e enfraquece ainda mais o sistema fibrinolítico endógeno pela ativação do inibidor de fibrinólise ativado por trombina. A ativação do complemento endotoxina (principalmente através de rotas alternativas e ligadoras da manose) leva ao acúmulo de C3a e C5a que induz à lesão endotelial. A microtrombose e a disfunção endotelial associada à resposta pró-inflamatória reduzem a expressão endotelial de trombosmodulina e receptores de proteína C endoteliais, e comprometem a ativação da proteína C, desativando a fibrinólise. O estado pró-coagulante e pró-inflamatório associado a essas alterações produz lesão endovascular, trombose microvascular, isquemia de órgãos, e disfunção multissistêmica<sup>31</sup>.

Não há nenhum tratamento eficaz para a coagulopatia associada à DM. Leves problemas de coagulação são tolerados. Tratamento com plasma congelado é recomendado se a coagulação estiver seriamente comprometida ou moderadamente comprometida com indícios de sangramento. Atualmente, o melhor tratamento da coagulopatia relacio-



nada à DM é o manejo apropriado do choque. A correção do choque romperá o ciclo vicioso descrito acima.

A reposição de proteína C ativada é uma opção terapêutica interessante, mas não há evidências atualmente que justifiquem seu uso rotineiro na DM. Tem sido associada à melhora nas provas de coagulação e na necrose de membros em séries de caso de púrpura meningocócica<sup>32</sup>, contudo, o RESOLVE, um estudo randomizado, controlado de proteína C ativada em crianças com sepse grave, foi recentemente interrompido por não cumprir seu desfecho primário<sup>33</sup>.

### **Perfusão da pele/membros**

Na DM grave, a microtrombose e hipoperfusão podem levar à púrpura disseminada (principalmente nos membros ou pele), que pode tornar-se necrótica. Áreas necróticas extensas podem consumir fatores de coagulação, piorar coagulopatia existente, e servir de reservatório para bactérias, causando bacteremia prolongada. Áreas necróticas nas extremidades devem ser cuidadosamente monitoradas, pois o debridamento cirúrgico pode ser necessário.

### **Outros tratamentos**

#### *Suporte mecânico*

Apesar da redução na mortalidade associada ao reconhecimento e tratamento precoce da DM, casos graves de *purpura fulminans* apresentam alta taxa de mortalidade. Vários tratamentos de resgate foram usados nesses casos. Terapia dialítica e circulação extracorpórea são as intervenções mais pesquisadas. Em ambos os casos, não existe evidência suficiente para recomendar seu uso rotineiro, mas devem ser consideradas em casos extremos. Terapia dialítica ainda é um tratamento importante para o suporte de disfunção renal e sobrecarga de volume. Em crianças com insuficiência renal induzida por sepse meningocócica, seu uso precoce deverá ser considerado<sup>34</sup>. Na prática, o uso de diálise em uma criança hemodinamicamente instável é um desafio e geralmente requer uma grande quantidade de fluidoterapia e/ou aumento temporário nas drogas vasoativas.

A oxigenação por circulação extracorpórea é aceita para o tratamento de crianças com insuficiência cardiorrespiratória não-tratável. Apenas algumas séries pequenas foram publicadas com resultados um tanto contraditórios. Em geral, a mortalidade associada à oxigenação por circulação extracorpórea na DM é menor que 50%, numa população com expectativa de mortalidade de aproximadamente 90%. Aparentemente, o melhor desfecho ocorre quando a indicação para circulação extracorpórea é síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave. No entanto, quando a indicação é choque refratário, a mortalidade é bem mais alta (60% a 84%)<sup>35,36</sup>. A principal preocupação com esta terapia é a necessidade de anticoagulação em crianças com problemas de coagulação, o que poderia aumentar o risco de hemorragia intracraniana.

### *Transfusão*

Crianças com DM freqüentemente necessitam de transfusão sanguínea. Concentrado de hemácias deve ser considerado quando o nível de hemoglobina for menor que 7,0 g/dL<sup>37</sup>. Plaquetas geralmente são consumidas na DM por causa da trombose microvascular e coagulopatia intravascular disseminada. Transfusão de plaquetas deve ser usada para manter o número de plaquetas acima de 20-50.000/mm<sup>3</sup> se não houver nenhum sangramento evidente, ou acima de 50-100.000/mm<sup>3</sup> em caso de sangramento.

### *Correção de eletrólitos*

Alterações eletrolíticas são freqüentes em crianças com DM. A grande quantidade de fluidoterapia e transfusão necessária normalmente causa hipocalcemia, hiperclorêmia, hipocalcemia, e hipomagnesemia. É preciso fazer a correção de potássio, cálcio, e magnésio.

### **Meningite meningocócica**

Meningite é a infecção das meninges cerebrais, e não afeta o parênquima cerebral. Os sintomas de meningite bacteriana variam com a idade, mas consistem principalmente de febre, cefaléia, fotofobia, vômitos, nível alterado de consciência, convulsões, rash purpúrico e petéquias. Rigidez de nuca pode estar presente em crianças com mais de 2 anos de idade. Alterações de consciência e convulsões prolongadas geralmente comprometem a proteção das vias aéreas.

O diagnóstico de meningite irá depender de se o paciente está em choque. Um grupo de testes laboratoriais inicial (ex: hemograma, eletrólitos, proteína C reativa, e culturas) deve ser realizado quando houver suspeita de meningite. Sempre que possível, deve-se realizar a punção lombar e o líquido cefalorraquidiano deverá ser enviado para análise (de glicose, proteína, e contagem de células com diferencial) e cultura. Todavia, em uma criança obnubilada, com problemas de coagulação, ou choque, a coleta de líquido cefalorraquidiano pode ser perigosa. Na DM com choque, normalmente não se sabe se a meningite está ou não presente. Uma amostra do líquido cefalorraquidiano pode ser coletada após o evento agudo.

### **Questões referentes aos cuidados intensivos**

As principais questões acerca dos cuidados intensivos na meningite meningocócica são discutidas a seguir.

#### *Fluxo sanguíneo cerebral alterado*

Alteração no fluxo sanguíneo cerebral pode se dever à hipotensão ou à elevada PIC. O tratamento do choque deve ter prioridade. Uma pressão arterial adequada é o melhor tratamento para o controle da PIC. Lesões cerebrais isquêmicas secundárias em vista do fluxo sanguíneo cerebral alterado são responsáveis por desfechos adversos a curto e longo prazo.

### Edema cerebral

O edema cerebral em resposta à infecção e aos mediadores inflamatórios pode levar a uma PIC extremamente elevada. Tomografia cerebral não é sensível para excluir a presença de PIC e, portanto, mesmo que a tomografia pareça normal, se o paciente estiver inconsciente, a punção lombar não deve ser realizada e tratamentos neuroprotetores devem ser implementados.

Internação em UTIP é necessária em crianças com escore  $\leq 9$  na escala de coma de Glasgow. A hipertensão associada a bradicardia, anisocoria, pupilas dilatadas ou lentamente reativas, sinais neurológicos focais, postura anormal, convulsões, ou papiledema são bons indicadores da possibilidade de PIC elevada<sup>14</sup>. Nesses casos, o tratamento deve ter o objetivo de fornecer pressão de perfusão cerebral adequada. Se o paciente não estiver em choque, soluções hiperosmolares e diuréticos (ex: manitol e furosemida) podem ser administrados<sup>38</sup>. O objetivo da ventilação mecânica deve ser a normocapnia ( $pCO_2$  30 a 35 mmHg).

### Convulsões

Convulsões ou estado epilético pode ser a manifestação inicial da meningite. O tratamento começa com a proteção das vias aéreas, garantindo respiração e circulação adequadas. Eletrólitos e glicose séricos devem ser medidos. As convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos e fenitoína ou fenobarbital. Se as convulsões não cessarem com esse tratamento, então outras terapias, tais como infusão contínua de midazolam ou tiopental devem ser consideradas<sup>38</sup>. A intubação endotraqueal pode ser necessária já que os sedativos podem comprometer a respiração.

### Hiponatremia

A hiponatremia pode ocorrer em qualquer estágio da doença e os principais diagnósticos diferenciais são síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS) e insuficiência adrenal devido à síndrome de Waterhouse- Friderichsen. Todas essas afecções precisam ser investigadas e tratadas.

### Esteróides

Dexametasona é recomendada por alguns autores para o tratamento da meningite. O tratamento adjuvante com dexametasona pode reduzir a resposta inflamatória no espaço subaracnóide. Portanto, ela pode aliviar muitas das conseqüências patológicas da meningite bacteriana (ex: edema cerebral, vasculite cerebral, alteração no fluxo sanguíneo cerebral, e elevação da PIC). Nas crianças, a dexametasona previne a perda auditiva em casos de meningite causada pelo *Haemophilus influenza* tipo B<sup>39</sup>. Não existem dados sobre crianças com meningite meningocócica. A análise de subgrupo de estudos com pacientes adultos sugere que a dexametasona não afeta o desfecho em pacientes com meningite meningocócica<sup>40</sup>. Os pacientes que já receberam

tratamento antimicrobiano não devem receber dexametasona, pois é improvável que o desfecho melhore. Como a antibioticoterapia provavelmente tenha sido usada em todos os casos de DM, não usamos a dexametasona no tratamento de tais casos.

### Conclusão

A doença meningocócica (DM) é uma das principais causas de morte em crianças devido à infecção. Ela pode progredir rapidamente e é preciso ter um alto grau de suspeição para seu diagnóstico precoce. A intervenção (precoce) através de fluidoterapia agressiva e antibioticoterapia pode melhorar significativamente o desfecho. Na UTIP, talvez sejam necessárias grandes quantidades de volume durante os primeiros dias, além do uso de drogas vasoativas. A coagulopatia é freqüente, mas não tem tratamento específico. O uso de colóides e esteróides pode ser benéfico, mas outros novos tratamentos como insulina e proteína C ativada ainda precisam ser investigados a fundo. O tratamento de resgate com oxigenação por circulação extracorpórea parece ter bons resultados quando usado para SDRA grave, mas não para choque refratário. Meningite geralmente não é diagnosticada na doença meningocócica por causa da gravidade da manifestação clínica. Quando presentes, o edema cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral alterado são as principais preocupações. O uso de solução osmolar pode ser necessário, mas a principal intervenção terapêutica é garantir pressão arterial adequada para que haja perfusão cerebral adequada. As convulsões e a hiponatremia devem ser tratadas agressivamente. Os esteróides parecem não afetar o desfecho na meningite meningocócica.

### Referências

- de Moraes JC, Barata RB. [Meningococcal disease in Sao Paulo, Brazil, in the 20th century: epidemiological characteristics](#). *Cad Saude Publica*. 2005;21:1458-71.
- Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. [Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease](#). *Meningococcal Research Group. Lancet*. 1999;353:1049-53.
- Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. [Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents](#). *Lancet*. 2006;367:397-403.
- Bullen C. [Taking public health to the streets: the 1998 Auckland meningococcal disease awareness program](#). *Health Educ Behav*. 2000;27:363-70.
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. [Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome](#). *Pediatrics*. 2003;112:793-9.
- Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, et al. [Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery](#). *Arch Dis Child*. 2001; 85:386-90.

7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. [Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock](#). *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
8. Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J. [Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease](#). *BMJ*. 1992;305:143-7.
9. Strang JR, Pugh EJ. [Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital](#). *BMJ*. 1992;305:141-3.
10. Jackson WL Jr. [Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal](#). *Chest*. 2005;127:1031-8.
11. Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. [Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock](#). *Crit Care Med*. 2002;30:1365-78.
12. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. [A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit](#). *N Engl J Med*. 2004;350:2247-56.
13. SAFE Study Investigators; Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, et al. [Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation \(SAFE\) study](#). *BMJ*. 2006;333:1044.
14. Welch SB, Nadel S. [Treatment of meningococcal infection](#). *Arch Dis Child*. 2003;88:608-14.
15. Vázquez, Julio A. [Resistance testing of meningococci: the recommendations of the European Monitoring Group on Meningococci](#). *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:97-100.
16. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. [Dopamine suppresses pituitary function in infants and children](#). *Crit Care Med*. 1994;22:1747-53.
17. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. [Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients \(SOAP\) Study](#). *Crit Care Med*. 2006;34:589-97.
18. Makwana N, Baines PB. [Myocardial dysfunction in meningococcal septic shock](#). *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:418-23.
19. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. [Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock](#). *JAMA*. 2002;288:862-71.
20. Leclerc F, Delepouille F, Martinot A, Diependaele JF, Houque D, Hue V. [Frequency of adrenal hemorrhage in fatal forms of purpura fulminans in children. Etiopathogenic and therapeutic considerations](#). *Pediatrie*. 1988;43:545-50.
21. Branco RG, Tasker RC. [Staphylococcal sepsis in children](#). *N Engl J Med*. 2005;353:2820.
22. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. [A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin](#). *JAMA*. 2000;283:1038-45.
23. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, Weterterp M, De Groot R, Hokken-Koelega AC, et al. [Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease](#). *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:330-6.
24. Branco RG, Russell RR. [Should steroids be used in children with meningococcal shock?](#) *Arch Dis Child*. 2005;90:1195-6.
25. Bone M, Diver M, Selby A, Sharples A, Addison M, Clayton P. [Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease](#). *Pediatrics*. 2002;110:563-9.
26. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. [Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children](#). *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:329-36.
27. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. [Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock](#). *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:470-2.
28. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. [Intensive insulin therapy in the critically ill patients](#). *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
29. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. [Intensive insulin therapy in the medical ICU](#). *N Engl J Med*. 2006;354:449-61.
30. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. [Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit](#). *Pediatrics*. 2006;118:173-9.
31. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. [Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis](#). *N Engl J Med*. 2001;345:408-16.
32. Rintala E, Kauppila M, Seppala OP, Voipio-Pulkki LM, Pettila V, Rasi V, et al. [Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans](#). *Crit Care Med*. 2000;28:2373-8.
33. Goldstein B, Nadel S, Peters M, Barton R, Machado F, Levy H, et al. [Related ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alpha \(activated\) in children with severe sepsis](#). *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:200-11.
34. Fortenberry JD, Paden ML. [Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: experience and promise](#). *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17:72-9.
35. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, Marsh MJ, Murdoch IA, Paul T, et al. [Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease](#). *Lancet*. 1997;349:466-9.
36. Luyt DK, Pridgeon J, Brown J, Peek G, Firmin R, Pandya HC. [Extracorporeal life support for children with meningococcal septicemia](#). *Acta Paediatr*. 2004;93:1608-11.
37. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. [A multicentre, randomised, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group](#). *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
38. Tasker RC. [Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus](#). *Arch Dis Child*. 1998;79:78-83.
39. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. [Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988](#). *JAMA*. 1997;278:925-31.
40. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. [Dexamethasone in adults with bacterial meningitis](#). *N Engl J Med*. 2002;347:1549-56.

## Correspondência:

Ricardo Garcia Branco  
 Department of Paediatrics, Box 116  
 University of Cambridge, School of Clinical Medicine  
 Addenbrookes Hospital  
 Hills Road, Cambridge, CB2 2QQ – Reino Unido  
 E-mail: rbg35@cam.ac.uk