

# Eficácia da associação de dexametasona à antibioticoterapia em pacientes pediátricos com meningite bacteriana

WANDERLEY MARQUES BERNARDO<sup>1</sup>, FELIPE TOYAMA AIRES<sup>2</sup>, FERNANDO PEREIRA DE SA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Coordenador do Projeto Diretrizes ABM/CFM; Professor de Medicina Baseada em Evidências, Faculdade de Medicina de Santos, Centro Universitário Lusiada (UNILUS), Santos, SP, Brasil

<sup>2</sup>Aluno do Curso de Graduação em Medicina, UNILUS, Santos, SP, Brasil

<sup>3</sup>Especialista pela Sociedade Brasileira de Pediatria; Professor de Clínica Pediátrica, UNILUS, Santos, SP, Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da associação de corticoide ao tratamento padrão da meningite bacteriana em pacientes pediátricos. **Métodos:** Realizou-se revisão sistemática da literatura através da base de dados MEDLINE. Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados que comparassem a dexametasona ao placebo no tratamento de pacientes pediátricos com meningite bacteriana. **Resultados:** Oito artigos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para análise. Não houve diferença nas taxas de mortalidade ( $p = 0,86$ ) ou de incidências de sequelas neurológicas ( $p = 0,41$ ) e audiológicas ( $p = 0,48$ ) entre os grupos. **Conclusão:** Não existem benefícios na associação de corticoide ao tratamento da meningite bacteriana em pacientes pediátricos.

**Unitermos:** Meningite bacteriana; dexametasona; mortalidade.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## SUMMARY

### Effectiveness of the association of dexamethasone with antibiotic therapy in pediatric patients with bacterial meningitis

**Objective:** To evaluate the efficacy of the association of corticosteroids and the standard treatment of bacterial meningitis in pediatric patients. **Methods:** A systematic review of the literature was conducted through the MEDLINE database. Only randomized controlled trials comparing dexamethasone with placebo in the treatment of pediatric patients with bacterial meningitis were included. **Results:** Eight articles met the inclusion criteria and were selected for analysis. There were no difference in mortality ( $p = 0.86$ ), and incidence of neurological ( $p = 0.41$ ) and auditory ( $p = 0.48$ ) sequelae between the groups. **Conclusion:** There are no benefits in associating corticosteroids with the standard treatment of bacterial meningitis in pediatric patients.

**Keywords:** Bacterial meningitis, dexamethasone; mortality.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado no Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Medicina Baseada em Evidências da Faculdade de Medicina de Santos, Centro Universitário Lusiada (UNILUS), Santos, SP, Brasil

Artigo recebido: 10/10/2011  
Aceito para publicação: 20/01/2012

**Correspondência para:**  
Wanderley Marques Bernardo  
Rua Oswaldo Cruz, 179  
Boqueirão  
CEP: 11045-101  
Santos, SP, Brasil  
Tel: +55 (13) 3221-3252  
wbernardo@usp.br

**Conflito de interesse:** Não há.

## INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana é importante causa de morte e deficiência neurológica permanente apesar dos avanços da terapia antimicrobiana, das técnicas diagnósticas e da melhora dos cuidados gerais. A fisiopatologia da lesão neurológica na meningite se correlaciona com a gravidade da inflamação no líquido cefalorraquidiano (LCR), que pode ser atenuada com o uso de corticosteroides sistêmicos.

A terapia adjuvante com dexametasona baseia-se na observação de que a resposta inflamatória do hospedeiro, especialmente após o início da administração de antibióticos, pode prevenir resultados adversos. Seu uso é controverso em pacientes maiores de dois meses e proscrito em pacientes abaixo dessa idade.

O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia da associação de corticoide ao tratamento padrão da meningite bacteriana em pacientes pediátricos.

## MÉTODO

Empreendeu-se a revisão sistemática da literatura por meio das bases de dados MEDLINE, EMBASE e Lilacs. Utilizou-se a seguinte combinação de descritores pela interface Clinical Queries (Therapy/Narrow): meningitis AND (adrenal cortex hormones OR dexamethasone). A pesquisa foi encerrada em 8 de outubro de 2011. Os artigos foram selecionados a partir da leitura de seus respectivos títulos e resumos.

Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados que comparassem a dexametasona ao placebo no tratamento de pacientes pediátricos com meningite bacteriana. Os desfechos analisados foram mortalidade e incidências de complicações neurológicas e audiológicas.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada através dos critérios propostos por Jadad *et al.*<sup>1</sup>. Este avalia a descrição e a adequação da randomização, a descrição e a adequação do cegamento, e a descrição de perdas de seguimento numa escala que varia de zero a cinco pontos. Apenas estudos com pontuação igual ou superior a três foram incluídos nesta revisão.

A análise univariada dos dados dicotômicos foi realizada através de tabela 2 x 2 e comparada através do teste qui-quadrado (Mantel-Haenzel), adotando-se o valor de 0,05 como o nível de rejeição da hipótese de nulidade. Todos os dados foram analisados por intenção de tratamento. Também calculou-se o poder de cada estudo, considerando-se o valor mínimo de 80% como substancial. Para todos os desfechos, realizou-se metanálise dos dados obtidos.

## RESULTADOS

Foram recuperados 73 artigos através da ferramenta de busca. Dez artigos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para análise<sup>2-11</sup>. Destes, dois estudos foram excluídos, pois foram classificados como

Jadad < 3<sup>5,8</sup>. Assim, esta revisão incluiu dados de oito estudos primários, totalizando 1.460 pacientes (743 no grupo dexametasona e 717 no grupo controle).

Todos os estudos descreveram de forma adequada a sequência de alocação dos pacientes, assim como a descrição de cegamento e de perdas de seguimento. Logo, receberam escore cinco de acordo com os critérios de Jadad.

As idades dos pacientes variaram entre dois meses e 16 anos de idade. Os esquemas antibióticos utilizados foram cefotaxima 200 mg/kg/dia<sup>2</sup>, ampicilina 200 mg/kg/dia + sulbactam 100 mg/kg/dia<sup>6</sup>, ampicilina 300 mg/kg/dia + cloranfenicol 100 mg/kg/dia<sup>7</sup>, penicilina benzatina 200.000 UI/kg/dia + cloranfenicol 100 mg/kg/dia<sup>9</sup>, ceftriaxona 80-100 mg/kg/dia<sup>3,4,10,11</sup>. A posologia da dexametasona variou entre 0,6-0,8 mg/kg/dia por 2-4 dias.

O diagnóstico foi confirmado por meio de cultura no LCR em todos os ensaios. Sobre os agentes etiológicos, 180 casos (12%) foram causados por *Neisseria meningitidis*, 429 casos (29%) por *Streptococcus pneumoniae*, 535 casos (37%) por *Haemophilus influenzae* tipo B, em 239 casos (16%) não houve agentes isolados e 77 casos (5%) foram causados por outros micro-organismos.

## MORTALIDADE

A taxa de mortalidade no grupo de estudo foi de 18,0% (134 de 743 pacientes) enquanto no grupo controle foi de 17,6% (126 de 717 pacientes). Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,86$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figura 1).

## SEQUELA NEUROLÓGICA

A incidência de sequela neurológica no grupo intervenção foi de 16,8% (104 de 618 pacientes) enquanto no grupo controle foi de 18,5% (110 de 595 pacientes). Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,41$ ;  $I^2 = 18\%$ ; Figura 2).

## SEQUELA AUDIOLÓGICA

A incidência de sequela audiológica no grupo intervenção foi de 28,2% (174 de 618 pacientes) enquanto no grupo controle foi de 29,9% (178 de 595 pacientes). Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,48$ ;  $I^2 = 45\%$ ; Figura 3).

## PODER (ERRO TIPO II)

Nenhum dos estudos primários incluídos nesta revisão teve poder acima de 80% e, portanto, nenhum foi capaz de evidenciar diferença entre os grupos analisados.

## DISCUSSÃO

Os corticoides têm sido usados, em larga escala, em pacientes pediátricos com meningite bacteriana, mas a literatura sobre o real benefício dessas drogas na redução de mortalidade e, principalmente, de sequelas neurológica e audiológica é conflitante.

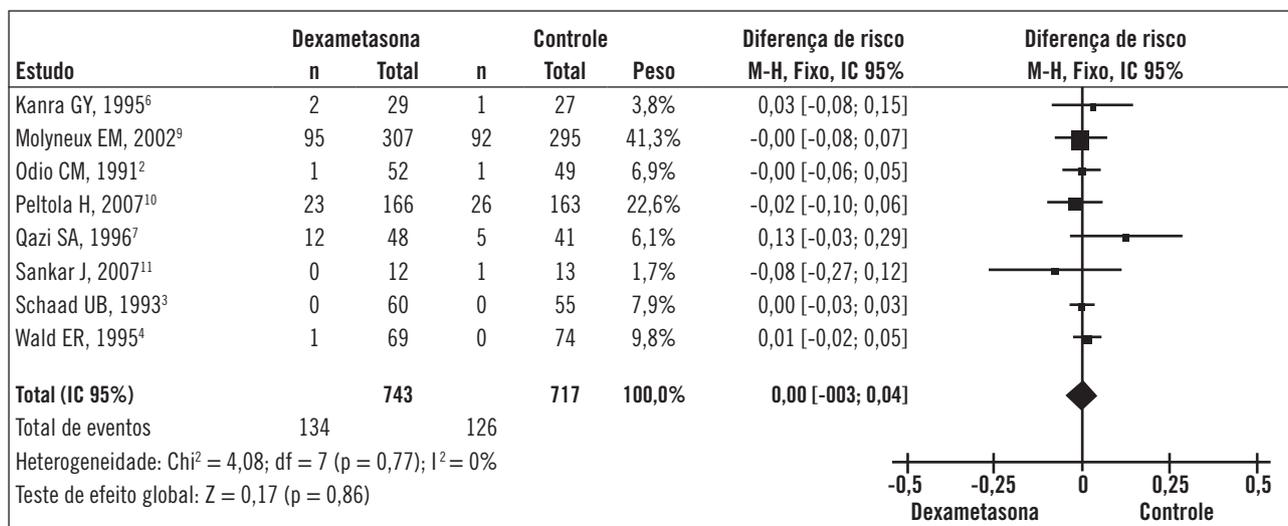


Figura 1 – Metanálise sobre a incidência de mortalidade avaliando a associação de dexametasona à antibioticoterapia em pacientes pediátricos com meningite bacteriana.

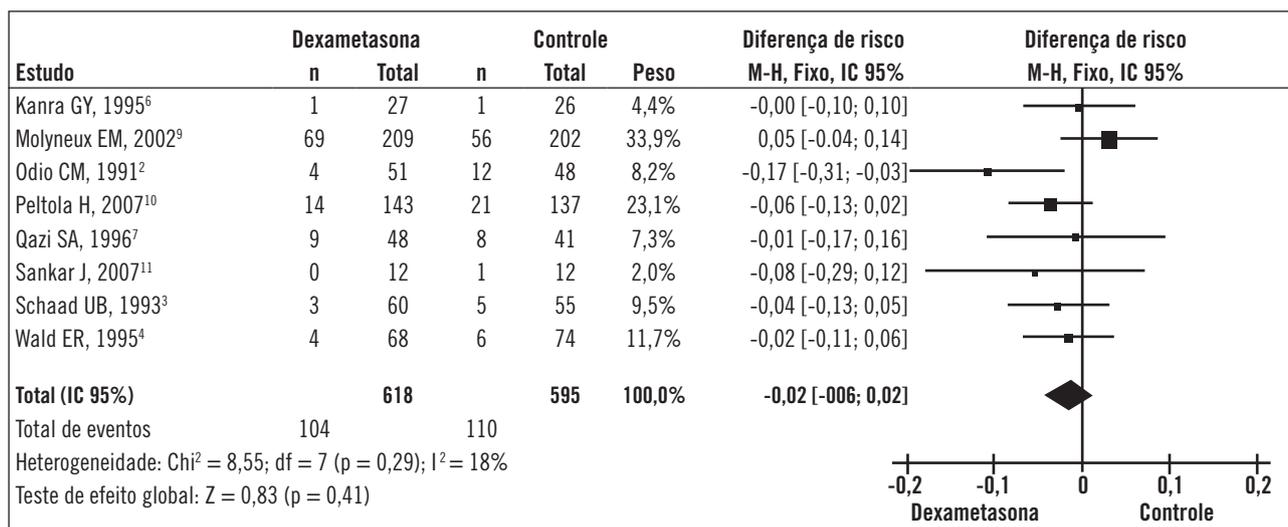


Figura 2 – Metanálise sobre a incidência de seqüela neurológica avaliando a associação de dexametasona à antibioticoterapia em pacientes pediátricos com meningite bacteriana.

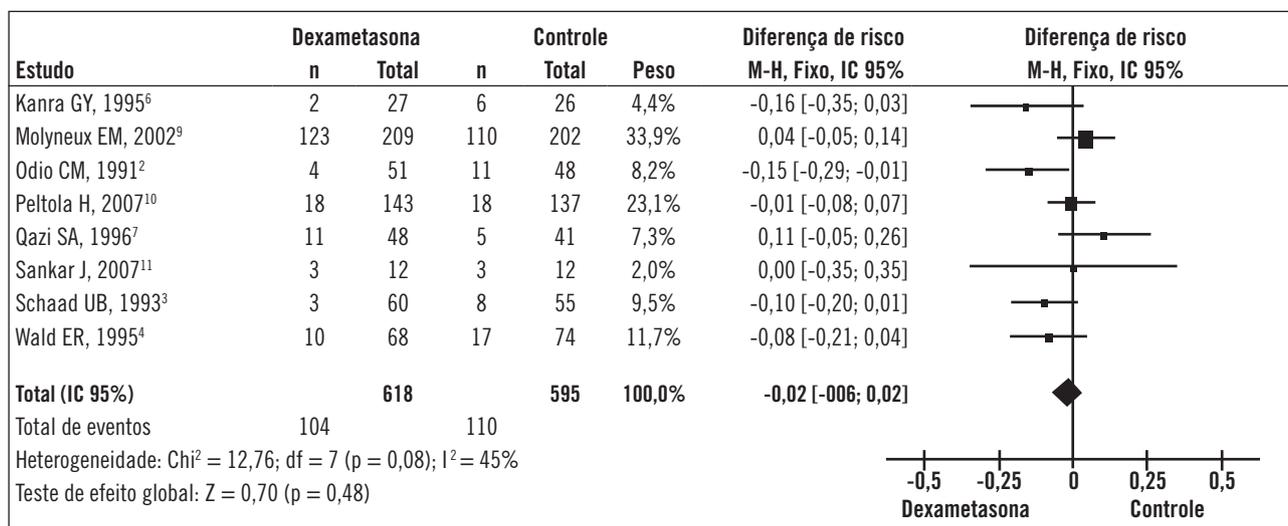


Figura 3 – Metanálise sobre a incidência de seqüela audiológica avaliando a associação de dexametasona à antibioticoterapia em pacientes pediátricos com meningite bacteriana.

A justificativa para o emprego de corticoides centra-se na inibição de citocinas e de inflamação no líquido cefalorraquidiano, e no fato de que, quando administrados 15-20 minutos antes de antimicrobianos, os corticoides podem inibir a resposta inflamatória após a lise bacteriana por essas drogas. Entretanto, estudos experimentais *in vitro* demonstraram que os corticoides podem ser tóxicos para as culturas em neurônios corticais e hipocâmpais. Em animais, os neurônios estriatais e hipocâmpais são particularmente vulneráveis à dexametasona. A corticoterapia aumenta a apoptose hipocâmpal e também o déficit de aprendizado<sup>12</sup>.

Vários estudos publicados nos últimos anos têm avaliado o benefício da administração de dexametasona em doentes com meningite bacteriana, porém o uso adjunto de esteroides permanece controverso. Duas metanálises de estudos controlados com placebo chegaram a conclusões diferentes. Havens *et al.*<sup>13</sup> mostraram que a dexametasona não reduziu a mortalidade nem as anormalidades neurológicas na alta hospitalar ou no seguimento tardio, enquanto Geiman e Smith<sup>14</sup> concluíram que a dexametasona não reduz a mortalidade, mas diminui as sequelas neurológicas e a perda auditiva bilateral até seis semanas após a alta. A diferença de sequelas neurológicas nos grupos tratados com dexametasona foi mantida seis meses após a alta.

Algumas explicações para os resultados díspares são abordadas na literatura e incluem: (i) diferentes populações de pacientes; (ii) vários esquemas antibióticos; (iii) falta de padronização dos testes diagnósticos para avaliar a perda auditiva em lactentes; (iv) duração da doença e do tratamento antimicrobiano antes da admissão.

Nenhum dos estudos incluídos teve poder suficiente para detectar uma diferença significativa na mortalidade e na morbidade entre os pacientes tratados com dexametasona em associação e aqueles tratados com placebo. Esses dados devem ser considerados pelos pediatras, intensivistas, neurologistas e todos os que atendem pacientes com meningite na tomada de decisão da prescrição ou não de corticoides.

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados desta revisão, pode-se inferir que não existem benefícios na associação de corticoides ao tratamento da meningite bacteriana em pacientes pediátricos.

## REFERÊNCIAS

- 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):1-12.
- 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(22):1525-31.
- Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Swiss Meningitis Study Group. Lancet.* 1993;342(8869):457-61.
- Wald ER, Kaplan SL, Mason EO Jr, Sabo D, Ross L, Arditi M, *et al.* Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Meningitis Study Group. Pediatrics.* 1995;95(1):21-8.
- Ciana G, Parmar N, Antonio C, Pivetta S, Tamburlini G, Cuttini M. Effectiveness of adjunctive treatment with steroids in reducing short-term mortality in a high-risk population of children with bacterial meningitis. *J Trop Pediatr.* 1995;41(3):164-8.
- 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(6):490-4.
- 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(6):482-8.
- Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Obeidat A, Mahafza T. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr.* 1999;158(3):230-3.
- 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(9328):211-8.
- 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(10):1277-86.
- 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(9):649-56.
- Weisfelt M, Hoogman M, van de Beek D, de Gans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol.* 2006;60(4):456-68.
- Havens PL, Wendelberger KJ, Hoffman GM, Lee MB, Chusid MJ. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of clinical trials. *Am J Dis Child.* 1989;143(9):1051-5.
- Geiman BJ, Smith AL. Dexamethasone and bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *West J Med.* 1992;157(1):27-31.