

# AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA SÉPSIS MENINGOCÓCICA EM CRIANÇAS

PAULO OOM, RENATA ROSSI, MANUELA CORREIA, GUSTAVO RODRIGUES  
Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO/SUMMARY

A infecção por *Neisseria meningitidis* continua a ser uma causa importante de mortalidade nas unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Foram desenvolvidas diferentes escalas com o objectivo de avaliar a gravidade da doença na infecção meningocócica, mas nenhuma é utilizada por rotina num número de UCIP significativo.

O objectivo deste estudo foi a avaliação do desempenho de cinco escalas de gravidade numa população de crianças com diagnóstico clínico de sépsis meningocócica com o propósito de responder a duas questões: 1- qual o desempenho relativo das escalas com menor número de variáveis e de mais fácil aplicação; 2- qual o desempenho das diferentes escalas nas crianças com um quadro clínico grave, mesmo sem confirmação bacteriológica de infecção meningocócica. Os resultados mostram que, de entre as diferentes escalas avaliadas, o *Neisseria Sepsis Index* (NESI) e a escala de *Rotterdam* são as que apresentam um desempenho melhor, com destaque para esta última que é, simultaneamente, a mais simples e objectiva.

*Palavras-chave:* pediatria; sépsis; *Neisseria meningitidis*; escalas de gravidade; cuidados intensivos; prognóstico

## SEVERITY SCORING IN MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

Despite advances in critical care medicine, acute meningococcal infection remains complicated by high mortality. Different prognostic scoring systems have been developed but none of them is largely used.

The objective of this study was to evaluate the performance at admission to the pediatric intensive care unit (PICU) of five severity scores in children with proven and unproven meningococcal infection. Our results seem to indicate that the *Neisseria Sepsis Index* (NESI) and the *Rotterdam Score* (RS) perform better than the other scores, being appropriate tools to assess severity of illness at admission to the PICU in children with proven or presumed meningococcal infection.

*Key words:* pediatrics; sepsis; *Neisseria meningitidis*; severity of illness score; risk assessment; prognosis; outcome; pediatric intensive care units

## INTRODUÇÃO

A infecção aguda por *Neisseria meningitidis* continua a ser um problema grave em crianças. O quadro clínico é muitas vezes aparatoso e de início brusco obrigando frequentemente ao internamento em unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Nas últimas décadas foram descritas diversas escalas com a finalidade de avaliar, nas primeiras horas após a admissão, a gravidade da infecção meningocócica. A sua utilização fundamenta-se na sua capacidade de identificarem de forma objectiva os doentes mais graves, facilitando as decisões de admissão nas unidades de cuidados intensivos ao mesmo tempo que permitem a realização de ensaios clínicos sobre novas atitudes terapêuticas comparando diferentes grupos de doentes de gravidade semelhante.

Na última década foram desenvolvidas novas escalas, incluindo as escalas *Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score* (GMSPS),<sup>1-2</sup> *Tesoro*,<sup>3</sup> *Algren*,<sup>4</sup> *Neisseria Sepsis Index* (NESI),<sup>5</sup> e *Rotterdam Score*.<sup>6</sup> No entanto, as diferentes escalas foram desenvolvidas e testadas em grupos de doentes pequenos e heterogêneos, com critérios de inclusão diferentes, dificultando a escolha de uma para uso de rotina nas UCIP. Algumas escalas apresentam a vantagem de serem mais simples e, portanto, de mais fácil aplicação prática. A escala de *Rotterdam* apresenta a vantagem adicional de ser a única que se baseia unicamente em dados laboratoriais estando assim livre de factores subjectivos na colheita das variáveis. Seria por isso interessante realizar uma análise comparativa das diferentes escalas numa mesma população.

O isolamento da *N. meningitidis* raramente é feito nas primeiras horas após a admissão e muitas vezes o tratamento é instituído e mantido, mesmo na ausência de isolamento bacteriológico, apenas pela grande suspeição clínica. Por esta razão teria também interesse avaliar o desempenho das diferentes escalas nas crianças com suspeita de infecção meningocócica grave, aquando da sua entrada na UCIP. Este facto assume maior relevância quando se desenvolvem novas modalidades terapêuticas para aplicação na fase inicial da doença, isto é, na ausência de confirmação bacteriológica.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Local

A unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIPed) encontra-se num hospital central universitário e é responsável pela administração de cuidados intensivos a crianças com idade inferior a 18 anos.

### Doentes

Foram incluídas no estudo todas as crianças internadas na UCIPed entre Janeiro de 1999 e Junho de 2001 com o diagnóstico de sépsis meningocócica, suspeita ou confirmada. O tratamento efectuado manteve-se inalterado ao longo do período do estudo e incluiu antibioticoterapia, manutenção da volemia e, quando indicado, suporte inotrópico, ventilação mecânica ou técnicas de substituição renal.

### Definições

Foram incluídas no estudo as crianças que apresentavam na admissão um quadro clínico compatível com infecção meningocócica aguda de gravidade suficiente para justificar o internamento em cuidados intensivos: febre alta, polipneia, taquicardia e púrpura de início agudo, adquirida na comunidade por uma criança previamente saudável. O termo sépsis meningocócica foi reservado para os doentes em que foi isolada *N meningitidis* no sangue e/ou liquor.

### Colheita de dados

Para cada criança foram colhidas as variáveis necessárias para o cálculo das diferentes escalas, de acordo com as instruções originais. Os dados recolhidos foram os obtidos na admissão ou até uma hora após o internamento. Os dados foram obtidos prospectivamente a partir de Janeiro de 2001. Para os doentes internados antes desta data foi feita a revisão dos processos clínicos. Os doentes internados na UCIPed por menos de duas horas e aqueles cujos dados não estavam completos foram excluídos. Foram colhidos os seguintes dados: clínicos (idade, sexo, temperatura rectal, temperatura axilar, extremidades frias, presença de púrpura, frequência respiratória, frequência cardíaca, tempo de reperfusão capilar, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, escala de coma de Glasgow modificada<sup>7</sup>, sinais meníngeos, diâmetro e reactividade pupilar, evolução da doença na última hora) e laboratoriais (excesso de bases no sangue arterial ou capilar, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial activada, plaquetas, leucócitos, potássio, proteína C reactiva, hemocultura, exame bacteriológico do liquor).

### Escalas de gravidade

As diferentes escalas foram calculadas de acordo com as definições originais. O limiar utilizado para cada escala foi o sugerido pelos autores no seu trabalho original. Para a escala de *Rotterdam* foi considerado o limiar de 50%.

Para o cálculo da escala GMSPS a diferença de temperatura rectal/axilar foi substituída pela presença de extremidades frias quando o primeiro valor não pôde ser obtido<sup>8</sup>. Foram considerados não sobreviventes as crianças que faleceram antes da alta hospitalar. As escalas de gravidade foram obtidas apenas para fins de investigação e nunca para suporte de decisões terapêuticas.

**Análise estatística**

A análise das diferentes escalas foi realizada analisando a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e classificação correcta. Foram considerados de interesse clínico valores superiores a 70%. Para avaliar as diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes foi utilizado o teste U de Mann-Whiney, considerando significativos os valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados**

**Dados demográficos**

Durante o período de estudo foram admitidas na UCIPed 47 crianças com suspeita clínica de sepsis meningocócica (31 rapazes e 16 raparigas; idade média 3,5 anos, limites 1 mês e 15,9 anos). Trinta doentes recorreram directamente ao nosso hospital e 17 foram referenciados por outros hospitais.

**Dados clínicos**

Todas as crianças eram previamente saudáveis até ao dia do internamento e apresentavam na admissão febre, taquicardia, polipneia e púrpura. Em 22 crianças (13 rapazes e 9 raparigas; idade média de quatro anos e quatro meses) isolou-se *N. meningitidis*. O isolamento foi feito no sangue em nove casos, no liquor em dez e em ambos em três crianças.

**Mortalidade**

A mortalidade geral foi de 17% (8/47 crianças). Nos casos em que foi isolada *N. meningitidis* a mortalidade foi de 18,2% (4/22 crianças).

**Escalas de gravidade**

A figura 1 representa a distribuição, nas diferentes escalas, dos doentes com sépsis meningocócica comprovada com distinção entre sobreviventes (a branco) e falecidos (a preto). Utilizando o limiar sugerido por cada um dos trabalhos originais foi avaliada, para cada escala, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e fiabilidade, como mostra o quadro I. A aplicação do teste U de Mann-Whitney mostra que apenas as escalas NESI ( $p < 0,05$ ) e Rotterdam ( $p < 0,01$ ) apresentam uma boa capacidade discriminativa entre sobreviventes e falecidos (quadro II).

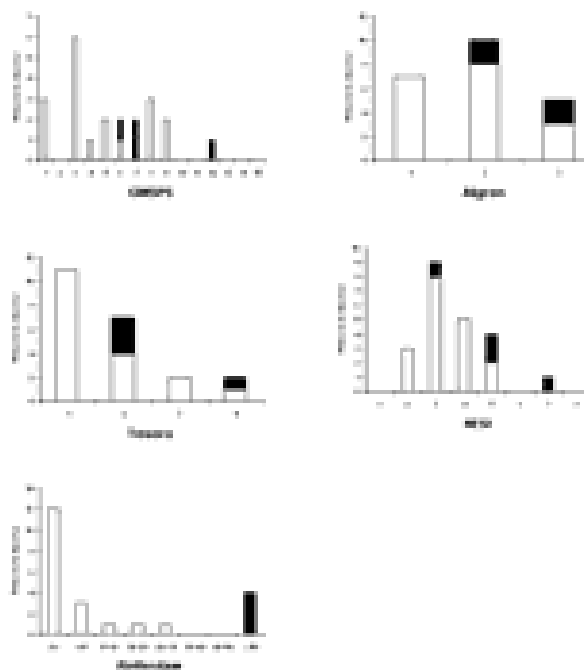


Fig. 1 - Distribuição da pontuação nas 5 escalas para sobreviventes (a branco) e falecidos (a preto) nas crianças com infecção comprovada por *Neisseria meningitidis*. GMSPS, Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score; NESI, Neisseria Sepsis Index

Quadro I – Desempenho das diferentes escalas de acordo com os limiares propostos nas crianças com infecção comprovada por *Neisseria meningitidis*

Escala	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)	Fiabilidade (%)
GMSPS	25	72	17	81	64
Tesoro	25	94	50	85	82
Algren	50	83	40	88	77
NESI	75	89	60	94	86
Rotterdam	100	100	100	100	100

GMSPS, Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score; NESI, Neisseria Sepsis Index. Limiares de acordo com as descrições originais: GMSPS:<sup>2</sup> 8; Tesoro = 4; Algren = 3; NESI :<sup>3</sup> 5. Para a escala de Rotterdam foi considerado o limiar de 50%.

Quadro II – Análise descritiva das cinco escalas nos doentes com infecção comprovada por *Neisseria meningitidis*.

Escala	Sobreviventes			Falecidos			Valor de p
	Mínimo	mediana	máximo	mínimo	mediana	máximo	
GMSPS	1	3,5	9	6	7	12	0,085
Tesoro	1	1	4	2	2	4	0,066
Algren	1	2	3	2	2,5	3	0,092
NESI	2	3	5	3	5	7	0,046
Rotterdam	0	0,7	29,3	53,4	90,2	99,5	0,003

GMSPS, Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score; NESI, Neisseria Sepsis Index

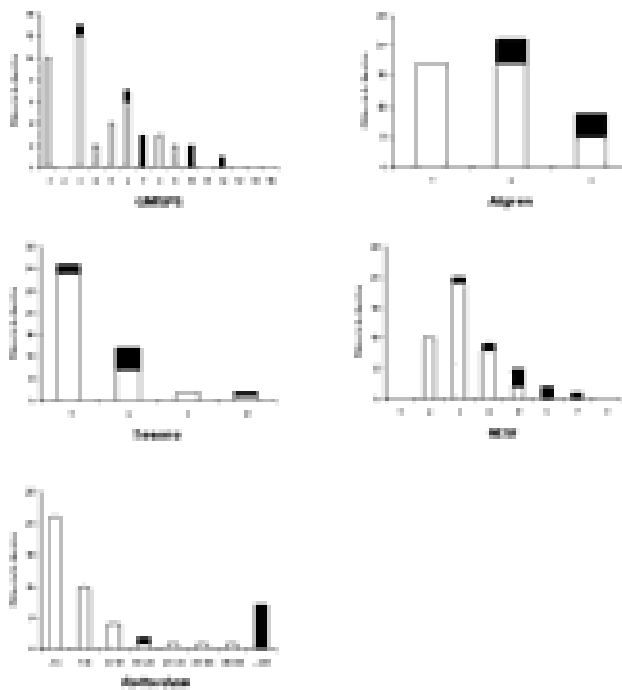


Fig. 2 - Distribuição da pontuação nas cinco escalas para sobreviventes (a branco) e falecidos (a preto) nas crianças com suspeita de sépsis meningocócica. GMSPS, Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score; NESI, Neisseria Sepsis Index

Quadro III – Desempenho das diferentes escalas de acordo com os limiares propostos nas crianças com suspeita de sépsis meningocócica

Escala	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)	Fiabilidade (%)
GMSPS	38	87	38	87	79
Tesoro	13	97	50	83	83
Algren	50	87	44	81	81
NESI	75	95	75	91	91
Rotterdam	88	100	100	98	98

GMSPS, Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score; NESI, Neisseria Sepsis Index. Limiares de acordo com as descrições originais: GMSPS:<sup>3</sup> 8; Tesoro = 4; Algren = 3; NESI:<sup>3</sup> 5. Para a escala de Rotterdam foi considerado o limiar de 50%

A análise de todas as crianças com suspeita de sepsis meningocócica foi realizada da mesma forma. A figura 2 mostra a distribuição destas crianças pelas diferentes escalas. Utilizando os mesmos limiares, as características de cada escala estão representadas no quadro III. A aplicação do teste U de Mann-Whitney mostra que, com excepção da escala de Tesoro, todas as restantes apresentam uma excelente discriminação entre sobreviventes e falecidos com  $p < 0,01$  (quadro IV).

Quadro IV – Análise descritiva das cinco escalas nas crianças com suspeita de sépsis meningocócica

Escala	Sobreviventes			Falecidos			Valor de p
	mínimo	mediana	máximo	mínimo	mediana	máximo	
GMSPS	1	3	9	3	7	12	0,002
Tesoro	1	1	4	1	2	4	0,013
Algren	1	2	3	2	2,5	3	0,005
NESI	2	3	5	3	5	7	<0,0001
Rotterdam	0	0,8	40,9	11,4	88,96	99,8	<0,0001

GMSPS, Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score; NESI, Neisseria Sepsis Index.

## DISCUSSÃO

Tem sido publicado nos últimos anos um grande número de trabalhos descrevendo escalas com a finalidade de avaliar a gravidade da infecção meningocócica recorrendo a elementos clínicos e laboratoriais obtidos nas primeiras horas após o internamento<sup>1-6</sup>. Dado que as diferentes escalas foram desenvolvidas e testadas em grupos pequenos e heterogêneos de doentes, nenhuma é utilizada por rotina num grande número de UCIP. O aparecimento recente de escalas compostas por um número menor de variáveis objectivas veio colocar a necessidade de avaliar o desempenho das diferentes escalas numa mesma população de doentes.

No nosso trabalho, a aplicação das várias escalas na primeira hora após a admissão a todas as crianças com infecção meningocócica comprovada mostrou que todas apresentam uma boa especificidade (72-100%). A sensibilidade é muito variável e apenas as escalas NESI e Rotterdam apresentam valores superiores a 70%. Também o valor preditivo negativo foi elevado para todas as escalas ao contrário do valor preditivo positivo apenas significativo para a escala Rotterdam (quadro I). Na distinção falecidos e sobreviventes apenas as escalas NESI e Rotterdam apresentam diferenças significativas (quadro II).

A escala GMSPS é actualmente a mais utilizada em UCIP. Na sua descrição original<sup>2</sup> e noutros trabalhos efectuados pelos mesmos autores<sup>9</sup> apresenta, repetidamente, uma sensibilidade de 100%. A sua aplicação noutras UCIP revela valores de sensibilidade que variam entre 50 e 100%<sup>5,10,11</sup>. A especificidade referida nos trabalhos dos seus autores varia entre 78 e 95%<sup>2,9</sup>, mas a sua aplicação em outras UCIP mostrou, ocasionalmente, valores inferiores<sup>5,10,11</sup>. No nosso estudo a escala apresentou uma sensibilidade fraca que pode ser explicada pelo facto de 2 dos 4 doentes que faleceram terem tido um valor de 7, ligeiramente inferior ao limiar proposto. Tal como referido por outros autores<sup>5,12</sup>, a fraca pontuação atribuída à presença de exantema petequeial

e a dificuldade em avaliar a presença de coma na criança sedada e ventilada, podem contribuir para uma pontuação mais baixa nalguns casos mais graves. A alteração do limiar de 8 para 10 pontos não alterou significativamente o comportamento da escala apenas melhorando a sua especificidade, conforme foi igualmente verificado por outros autores<sup>2,9,10</sup>. A grande sobreposição de valores individuais tem impedido a sua utilização de uma forma mais rotineira nas UCIP tendo alguns autores sugerido o abandono do limiar 8 e a substituição por grupos de risco<sup>8</sup>. A sua principal utilidade parece ser a identificação de um subgrupo de crianças com risco elevado (pontuações iguais ou superiores a 10) que deverá beneficiar da transferência precoce para uma UCIP<sup>2</sup>.

Poucos estudos avaliaram comparativamente estas diferentes escalas. No seu trabalho original, Nurnberger<sup>5</sup> compara o comportamento da sua escala (NESI) com as escalas GMSPS e de Algren. A escala original revela uma sensibilidade e especificidade de 100% para o limiar de 5 pontos, bastante superior ao revelado pelas outras escalas (sensibilidade de 50 e 75% respectivamente, especificidade em ambas de 85%). Mas este trabalho, apesar de prospectivo, refere-se apenas a 17 crianças o que limita as conclusões possíveis. Num trabalho prospectivo independente<sup>11</sup> onde foram comparadas as mesmas escalas num grupo de 20 crianças todas mostraram uma sensibilidade de 100%, mas valores diferentes de especificidade, com vantagem para a escala de Algren. No nosso trabalho, de entre estas três escalas, foi a NESI que apresentou valores mais elevados de sensibilidade e especificidade.

A escala *Rotterdam*, desenvolvida por Kornelisse em 1997, apresenta a enorme vantagem de ser extremamente simples, necessitando de apenas quatro variáveis, obtidas por rotina quando estas crianças são internadas na UCIP (potássio, plaquetas, excesso de bases e proteína C reactiva)<sup>6</sup>. O facto de se tratar de dados laboratoriais pode ser considerado uma desvantagem por não estarem imediatamente disponíveis mas, na prática, a sua obtenção é geralmente rápida (menos de uma hora após a admissão) e o facto de serem variáveis quantitativas oferece ainda a vantagem de excluir qualquer subjectividade na avaliação, um dos principais problemas da GMSPS. Tanto quanto sabemos, este é o primeiro trabalho que avalia o desempenho da escala *Rotterdam* numa população diferente da utilizada para a sua construção. A atribuição de um limiar de 50% mostrou uma sensibilidade e especificidade de 100% nas crianças com infecção por *N. meningitidis* comprovada (quadro I). A obtenção de um valor igual ou superior a 30% só foi verificado nas que

vieram a falecer (figura 1).

Estes resultados parecem indicar que a utilização das escalas de NESI e *Rotterdam* apresenta a dupla vantagem de aliarem à simplicidade de obtenção das variáveis valores mais elevados de sensibilidade e especificidade quando comparadas com outras escalas numa mesma população de crianças com sépsis meningocócica.

Num grupo importante de doentes (26–52%), não é obtida confirmação bacteriológica<sup>8,13</sup> mas o tratamento, inclusive antibiótico, é iniciado e mantido devido à grande suspeita clínica. Por outro lado, a identificação dos doentes mais graves, necessitando de internamento em cuidados intensivos deve ser realizada o mais precocemente possível. Estes factos levaram-nos a querer pesquisar o desempenho das diferentes escalas de gravidade em todas as crianças admitidas na UCIPed com suspeita de sépsis meningocócica, independentemente do resultado dos exames bacteriológicos.

A aplicação das várias escalas, na primeira hora após a admissão, a todas as crianças com suspeita de infecção meningocócica mostrou que todas apresentam uma boa especificidade (87-100%), sendo a sensibilidade variável. Apenas as escalas NESI e *Rotterdam* apresentam valores de sensibilidade superiores a 70%. Também o valor preditivo negativo foi elevado (> 81%) para todas as escalas, ao contrário do valor preditivo positivo apenas significativo para as escalas NESI e *Rotterdam*. Na distinção entre sobreviventes e falecidos, apesar de todas as escalas mostrarem sobreposição de valores individuais, o seu comportamento é aceitável, com destaque para as escalas NESI e *Rotterdam*.

Deste estudo podemos concluir que as escalas NESI e *Rotterdam* são as que apresentam melhor desempenho na avaliação da gravidade da doença na criança com sépsis meningocócica que justifica internamento em cuidados intensivos. A escala *Rotterdam*, utilizando dados facilmente disponíveis pouco tempo após a admissão, apresenta a vantagem de ser a mais simples e a mais objectiva.

Por outro lado, verificámos que estas escalas mantêm o seu interesse quando aplicadas a todas as crianças com suspeita clínica de infecção meningocócica, independentemente da confirmação bacteriológica. Este facto reveste-se, a nosso ver, da maior importância pois permite a sua utilização, com o mesmo sucesso, em todas as crianças com suspeita da doença e gravidade suficiente para justificar o internamento em cuidados intensivos.

Mantém-se, no entanto, a necessidade da realização de estudos mais alargados que permitam a confirmação destes resultados.

**BIBLIOGRAFIA**

1. SINCLAIR JF, SKEOCH CH, HALLWORTH D: Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987;ii,38
2. THOMSON AP, SILLS JA, HART CA: Validation of the Glasgow meningococcal septicemia prognostic score. A 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991;19:26-30
3. TESORO LJ, SELBST SM: Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991;145:218-220
4. ALGREN J, LAL S, CUTLIFF SA, RICHMAN BJ: Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993;21:447-452
5. NURNBERGER W, PLATONOV A, STANNIGEL H, BELOBORODOV VB, MICHELMAN I, KRIES RV, BURDACH S, GOBEL U: Definition of a new score for severity of generalized *Neisseria meningitidis* infection. *Eur J Ped* 1995;154:896-900
6. KORNELISSE RF, HAZELNET JA, HOP WC, SPANJAARD L, SUUR MH, VANDER VOORT E, GROOT R: Meningococcal septic shock in children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. *Clin Inf Dis* 1997;25:640-6
7. SIMPSON D, REILLY P: Paediatric coma scale. *Lancet* 1982;ii, 450
8. Castellanos-Ortega, Delgado-Rodriguez M: Comparison of the performance of two general and three specific scoring systems for meningococcal septic shock in children. *Crit Care Med* 2000;28:2967-2973
9. THOMSON A, MARZOUK O, SILLS J, HART T: Glasgow meningococcal septicemia prognostic score in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 1992;20:1495-1496
10. SHAH A, MATTHEW DJ: Glasgow meningococcal septicemia prognostic score in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 1992;20:1495
11. HACHIMI-IDRISSI S, CORNE L, RAMET J: Evaluation of scoring systems in acute meningococcaemia. *Eur J Emerg Med* 1988;5:225-230
12. DEKX HH, HOEK J, REDEKOP WK, BIJLMER RP, DEVENTER SJ, BOSSUYT PM: Meningococcal disease: a comparison of eight severity scores in 125 children. *Int Care Med* 1996;22:1433-1441
13. WRONG VK, HITCHCOCK W, MASON WH: Meningococcal infections in children; a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:224