

Doença Invasiva Meningocócica em Cuidados Intensivos Pediátricos



Meningococcal Disease Admissions in a Paediatric Intensive Care Unit

Patrícia MAÇÃO¹, Gustavo JANUÁRIO¹, Sofia FERREIRA¹, Andrea DIAS¹, Teresa DIONÍSIO¹, Carla PINTO¹, Leonor CARVALHO¹

Acta Med Port 2014 May-Jun;27(3):291-294

RESUMO

Introdução: A infecção meningocócica tem uma elevada mortalidade e morbidade em crianças. O tratamento agressivo do choque, a referenciação precoce, o transporte secundário especializado e a vacinação são factores com impacto potencial na redução da mortalidade. Foram objectivos caracterizar as crianças com doença invasiva meningocócica admitidas em cuidados intensivos, avaliar parâmetros de gravidade e mortalidade.

Material e Métodos: Estudo observacional, cujo método de colheita de dados foi retrospectivo. Foram constituídos dois períodos, de seis anos cada, de acordo com o ano de admissão (A: 2000-2005 e B: 2006-2011) e nestes compararam-se índices de gravidade, disfunção orgânica e mortalidade.

Resultados: Foram admitidas 70 crianças com doença invasiva meningocócica. Quando comparadas com as outras causas verificou-se uma redução nas admissões por doença invasiva meningocócica (período A: 3,4%; período B: 1,5%; $p = 0,001$). A ocorrência de meningite foi de 41% no período A e de 29% no período B ($p = 0,461$). Tiveram púrpura rapidamente progressiva 78% no período A e 50% no período B ($p = 0,0032$). As crianças do período A tiveram disfunção multi-órgão (80%), coagulação intravascular disseminada (76%) e coma (22%) mais frequentemente que as crianças do período B (29%, 29%, 0%; $p < 0,05$). A mortalidade foi 26% no período A e 0% no período B ($p = 0,006$) e a mortalidade estandardizada pelo PRISM foi 1,3 e 0 no período A e B respectivamente.

Discussão: A redução do número de admissões por doença meningocócica invasiva pode ser explicada pela introdução da vacina anti-meningocócica C em 2006. Pensa-se que a redução da mortalidade observada, possa ser atribuível à melhoria da estabilização inicial e ao transporte secundário.

Conclusão: Nos últimos anos houve uma redução significativa no número de admissões e na mortalidade por doença invasiva meningocócica.

Palavras-chave: Infecções Meningocócicas; Cuidados Intensivos Pediátricos; Mortalidade; Insuficiência de Múltiplos Órgãos; Portugal; Sepsis.

ABSTRACT

Introduction: Meningococcal infection has a high mortality and morbidity in children. Aggressive initial shock approach, early referral, secondary transport and vaccination are potential factors with impact in reducing its mortality. Objectives were to characterize children admitted to intensive care due to invasive meningococcal disease, to evaluate their prognostic scores and mortality.

Material and Methods: Observational study, with retrospective data collection. Two periods were created according to the year of admission (A: 2000-2005 and B: 2006-2011). Prognostic parameters, organ failure and mortality rates were compared in these groups.

Results: 70 children were admitted with invasive meningococcal disease. When compared with other causes of admission, a decrease in the number of admissions due to invasive meningococcal disease was observed (period A: 3.4%; period B: 1.5%; $p = 0.001$). The presence of meningitis was 41% in period A and 29% in period B ($p = 0.461$). Rapidly progressive purpura occurred in 78% in period A and 50% in period B ($p = 0.032$). Children from period A had multi-organ failure (80%), disseminated intravascular coagulation (76%) and coma (22%) more frequently than children from period B (29%, 29%, 0%; $p < 0.05$). Mortality was 26% in period A and 0% in period B ($p = 0.006$) and standardized mortality by PRISM was 1.3 and 0 in period A and B respectively.

Discussion: The decrease in the number of admissions due to invasive meningococcal disease can be explained by the introduction of anti-meningococcal C vaccine in 2006. Mortality decline can be possibly explained by an improvement in the initial patient stabilization and to secondary transport.

Conclusion: A decrease in the number of admissions due to invasive meningococcal disease and in mortality was observed.

Keywords: Child; Infant; Intensive Care Units, Pediatric; Meningococcal Infections; Multiple Organ Failure; Mortality; Portugal; Sepsis.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a incidência da doença meningocócica tem vindo a diminuir, no entanto, ainda é uma infecção com elevada morbidade e mortalidade.^{1,2} Dados recentes mostram uma taxa de incidência em Portugal inferior a 1 caso/ 100 mil habitantes em 2010, sendo esta realidade semelhante à descrita noutros países europeus.^{3,4}

Em Portugal os serogrupos predominantes são o B e o C. O número de casos associados ao serogrupo B tem-se mantido estável, ao contrário do número de casos por

serogrupo C que teve uma queda abrupta, principalmente a partir de 2002.²

Um dos factores determinantes e bem estudado para a redução da doença meningocócica invasiva foi a introdução da vacina anti-meningocócica C.⁵ Esta foi comercializada em Portugal em 2001 e introduzida de forma universal no programa nacional de vacinação (PNV) em 2006. Desde a sua introdução, teve coberturas não negligenciáveis entre 39-69%, que foram aumentando de forma constante ao

1. Serviço de Cuidados Intensivos. Hospital Pediátrico de Coimbra. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Recebido: 29 de Maio de 2013 - Aceite: 01 de Agosto de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014

longo dos anos, atingindo no final de 2006 valores de cobertura vacinal superiores a 80%. Actualmente, no nosso país, considera-se que em menores de cinco anos a cobertura seja entre 90-95%, semelhante ao descrito no Reino Unido e noutros países europeus.²

Apesar do pequeno número de casos, a gravidade mantém-se elevada, com índices de mortalidade entre 5-10%.⁴ Entre os sobreviventes as sequelas permanentes, amputações, défices auditivos, problemas do neurodesenvolvimento e epilepsia, rondam os 25%.^{1,6}

A gravidade da doença meningocócica depende de vários factores, nomeadamente das características do hospedeiro, do próprio gérmem e também dos cuidados médicos prestados.⁷

Nos últimos anos, tem sido reconhecido o papel de orientações internacionais sobre sepsis e choque séptico, nomeadamente as publicadas em 2005 e 2009, na melhoria do prognóstico de crianças com doença invasiva meningocócica.^{8,9} Vários trabalhos documentam esse impacto positivo, nomeadamente através do reconhecimento mais precoce e tratamento mais agressivo do choque séptico, e também na referenciação mais precoce de doentes para unidades de cuidados intensivos pediátricos centralizadas, e consequentemente com maior experiência.^{7,10,11} A existência de um transporte inter-hospitalar pediátrico especializado também está documentada como factor com impacto potencial na diminuição da mortalidade por doença meningocócica, existindo na região centro do país desde 2005 (STEP-INEM).^{10,12}

Foi objectivo deste trabalho caracterizar as crianças admitidas em cuidados intensivos por doença invasiva meningocócica, avaliar parâmetros de gravidade e a mortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo observacional, em que a coorte de dados foi retrospectiva. O estudo decorreu num serviço de cuidados intensivos (CIPE) de um hospital pediátrico terciário, que é referência para a região centro do país.

Foram incluídas todas as crianças internadas com diagnóstico de doença meningocócica invasiva (definitivo ou provável) admitidas entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2011 (12 anos).

Definiu-se doença meningocócica invasiva de acordo com os critérios do Centers for Disease Control and Prevention de 2010. Considerou-se o diagnóstico definitivo quando foi isolada *Neisseria meningitidis* em cultura de líquidos biologicamente estéreis (sangue, líquido cefaloraquídeo), e diagnóstico provável quando a clínica era compatível, sem isolamento do meningococo.¹³ Definiu-se sepsis, disfunção de órgão e falência multi-órgão segundo os critérios da International Pediatric Sepsis Consensus Conference.⁸

Através da consulta de processos clínicos e da base de dados do serviço foram colhidas as seguintes variáveis: ano de admissão, idade, género, tempo entre o início da doença e a admissão em cuidados intensivos, utilização de transporte inter-hospitalar secundário (STEP-INEM), isolamento e serótipo do meningococo, índice de gravidade

(*paediatric risk of mortality* - PRISM score), tipo de disfunção de órgão, terapêutica efectuada, mortalidade e a mortalidade estandardizada pelo PRISM.¹⁴

Foram constituídos dois períodos de acordo com o ano de admissão: período A de 2000 a 2005 e período B de 2006 a 2011, e nestes comparam-se as variáveis referidas em cima.

A análise estatística dos dados foi efectuada com recurso ao Statistical Package for the Social Science®, versão 19. A caracterização da população foi feita pelo cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Após aplicação de um teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) as variáveis quantitativas não tinham distribuição normal, pelo que foram caracterizadas com a mediana e amplitude inter-quartil (AIQ). Na comparação de variáveis nominais e ordinais ou quantitativas sem distribuição normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar variáveis nominais foram utilizados os testes de qui-quadrado ou exacto de Fisher, de acordo com as regras de Cochran.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Durante o período de estudo foram admitidas 70 crianças com diagnóstico de doença invasiva meningocócica, correspondentes a 2,4% do total de admissões em cuidados intensivos. A distribuição ao longo dos anos foi variável, com um mínimo de zero casos em 2011 e um máximo de 12 casos em 2002 (mediana de 5,5 casos/ano) - ver Fig. 1. A mediana da idade foi de 2,2 anos (AIQ: 0,8-4,5). Verificou-se um predomínio do género masculino (41/70, 58,6%). A mediana do tempo entre o início da doença e a admissão no CIPE foi de 15,6 horas (AIQ: 10,8-20). Em dez crianças foi activado o transporte inter-hospitalar pediátrico especializado (STEP-INEM).

O meningococo foi isolado em cultura de líquidos biologicamente estéreis em 60% dos casos (42/70), nomeadamente em hemocultura (29/42, 69,0%), no líquido cefaloraquídeo (5/42, 11,9%) ou em ambos (8/42, 19,0%). Foi possível identificar o serogrupo da *N. meningitidis* em 19 casos (45,2%), sendo mais frequente o serogrupo B (10), seguido pelo C (8) e pelo serogrupo Y (1). Clinicamente a maioria dos doentes (48/70, 68,6%) apresentou-se com púrpura rapidamente progressiva, e a um menor grupo de doentes (26/70, 37,1%) foi diagnosticada meningite. A disfunção de órgão foi uma característica frequente (66/70, 94,3%). Durante a evolução da infecção cumpriram critérios de falência multi-órgão 44 doentes (62,9%). Os tipos de disfunção mais frequentes foram: cardiovascular (64/70, 91,4%), seguidos da disfunção hematológica (42/70, 60,0%) e respiratória (19/70, 27,1%). A maioria das crianças necessitou de suporte cardiovascular (65/70, 92,9%) e algumas necessitaram de ventilação invasiva (19/70, 27,1%) e/ou hemodiafiltração (3/70, 4,3%). A mediana do PRISM score foi 3% (AIQ:1-19%). Durante o período de estudo registaram-se 12 óbitos (17,1%).

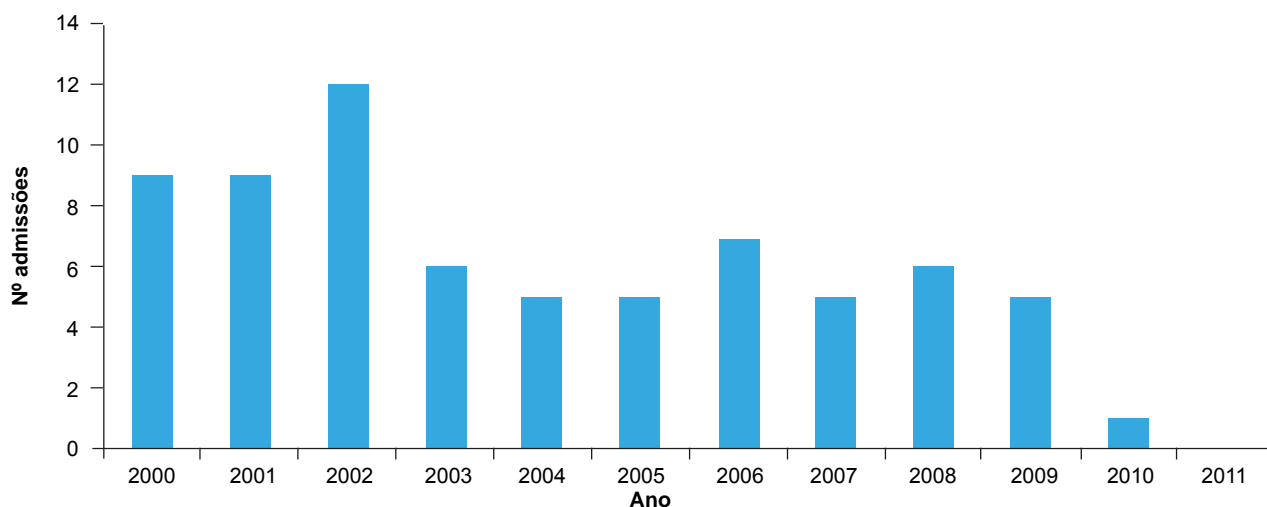


Figura 1 - Distribuição anual de admissões por doença meningocócica (n = 70)

Pertenciam ao período A 46 crianças e 24 ao período B. Quando comparadas com as outras causas de admissão verificou-se uma redução significativa nas admissões por doença invasiva meningocócica do período A (3,4%) para o período B (1,5%; $p = 0,001$; qui-quadrado). A idade mediana foi de 2,4 anos no período A (AIQ: 1,3-5,6) e 1,5 anos no período B (AIQ: 0,6-4,2) ($p = 0,160$; Mann Whitney). Eram do género masculino 45,7% (21/46) das crianças no período A e 83,3% (20/24) das crianças no período B ($p = 0,002$; qui-quadrado). A mediana do tempo entre o início da doença e a admissão no CIPE foi de 14 horas (AIQ: 10,8-20,3) no período A e 13 horas (AIQ: 9-18,8) no período B ($p = 0,498$; Mann Whitney). Foram transportadas pelo STEP-INEM 6,5% das crianças no período A e 29,2% no período B ($p = 0,026$; teste exacto de Fisher).

O meningococo foi identificado em 54% (25/46) e 71% (17/24) dos casos, respectivamente nos períodos A e B ($p = 0,181$; qui-quadrado). O serogrupo C foi identificado em 73% (8/11) no período A e em nenhum caso (0/8) no período B ($p = 0,003$) - ver Tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas em ambos os períodos relativamente à presença de meningite (A: 41% vs B: 29%; $p = 0,318$; qui-quadrado). A púrpura rapidamente progressiva ocorreu em 78% no período A e 50% no período B ($p = 0,016$; qui-quadrado). Quando comparadas relativamente à disfunção de órgão, as crianças do período A tinham falência multi-órgão (80%), coagulação intravascular disseminada (76%) e coma (22%) mais frequentemente que as crianças do período B (29%, 29%, 0%; $p < 0,05$). A mediana do PRISM score foi de 9,1% (AIQ: 1,1-28,5) no período A e 2,3% (AIQ: 1-5,7) no período B ($p = 0,057$). A mortalidade foi de 26% no período A e 0% no período B ($p = 0,006$) e a mortalidade estandardizada pelo PRISM foi de 1,3 e 0 no período A e B respectivamente (Tabela 2).

Tabela 1 - Distribuição temporal do número de casos por serogrupos do meningococo

Serogrupo	Período A (n = 11)	Período B (n = 8)
C	8	0
B	3	7
Y	0	1

Comparação entre serogrupo C e outros serogrupos do meningococo; $p=0,003$; teste exacto de Fisher.

Tabela 2 - Caracterização dos períodos A e B relativamente aos tipos de disfunção de órgão e mortalidade

Disfunção órgão	Período A (n = 46)	Período B (n = 24)	Valor p
FMO	37	7	$p < 0,001$ (qui-quadrado)
Choque	43	21	$p = 0,406$ (exacto de Fisher)
CID	35	7	$p < 0,001$ (qui-quadrado)
Respiratória	17	2	$p = 0,011$ (qui-quadrado)
Renal	10	1	$P = 0,083$ (exacto de Fisher)
Coma	10	0	$p = 0,012$ (exacto de Fisher)
PRISM score (mediana)	9,1%	2,3%	$p = 0,057$ (Mann-Whitney)
Mortalidade	12	0	$p = 0,006$ (exacto de Fisher)

FMO - falência multi-órgão, CID - coagulação intra-vascular disseminada

DISCUSSÃO

Nos últimos anos verificou-se uma redução significativa do número de admissões por doença meningocócica em cuidados intensivos, tal como já tinha sido descrito por

outros estudos.^{7,15} Esta alteração está de acordo com a diminuição da incidência de doença invasiva meningocócica observada em trabalhos de vigilância epidemiológica europeus e parece estar directamente relacionada com a

introdução da vacinação anti-meningocócica C de forma sistemática em vários países.⁴

Em Portugal, após introdução da vacina anti-meningocócica C foram atingidas taxas de cobertura vacinal acima de 90% e a incidência desta infecção nos últimos anos diminuiu para cerca de metade, estimando-se actualmente cerca de 0,61 casos/100 mil habitantes.⁴ Esta redução da incidência foi sobretudo devida à ausência de novos casos identificados de doença meningocócica invasiva pelo serogrupo C, tal como já tinha sido descrito por outros autores.^{7,16}

Neste estudo, para além da redução do número de admissões foi também observada uma redução significativa da mortalidade nos últimos anos, não havendo registo de óbitos por doença meningocócica desde 2005. Esta redução na mortalidade, também já referida noutros trabalhos, não parece ser explicada pela menor gravidade dos casos, dado que não foram encontradas diferenças significativas nos índices de gravidade, nomeadamente PRISM score, nos dois períodos considerados.

Embora o índice de gravidade utilizado não tenha mostrado diferenças nos dois períodos, as crianças do período A tiveram mais falência multi-órgão, coagulação intravascular disseminada e coma. Um dos factores que poderá explicar esta diferença é a melhoria da estabilização inicial, em parte conseguida pela existência de transporte inter-hospitalar especializado efectuado por equipas experientes desde 2005 e a transferência mais precoce para unidades de referência.^{10,11,17} Apesar de o tempo entre o início da doença e a admissão em cuidados intensivos ser semelhante nos

dois grupos, provavelmente as crianças do período B terão beneficiado de uma estabilização mais precoce e efectiva devido ao transporte inter-hospitalar. Na última década, vários trabalhos demonstraram o impacto desta e de outras medidas na melhoria do prognóstico de doentes com sepsis, nomeadamente implementação de guidelines^{10,11} e tratamento mais precoce e agressivo do choque.^{10,11,18-20} Para o comprovar, no nosso estudo, teria sido importante avaliar a precocidade no reconhecimento do choque e na abordagem terapêutica nos dois períodos, o que não foi possível por se tratar de um estudo retrospectivo.

CONCLUSÃO

Em conclusão, podemos que afirmar nos últimos anos houve uma redução significativa no número de admissões e na mortalidade por doença invasiva meningocócica. Estes resultados estão possivelmente explicados pela introdução na vacina anti-meningocócica C, melhor estabilização inicial, referenciação mais precoce para unidades especializadas e transporte inter-hospitalar secundário disponível desde 2005.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Pollard A, Finn A. Neisseria meningitidis. In: Long S PL, Prober C, editors. *Principals and Practice of Paediatric Infectious Diseases*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 734-43.
- Direcção Geral de Saúde, Instituto Nacional Ricardo Jorge. Doença meningocócica em Portugal 2000-2006 - Relatório. Lisboa: DGS; 2007.
- Jonge H, Simões M, Queirós L, Leça A, Orta Gomes C. Decline of serogroup C meningococcal disease in Portugal after introduction of conjugate meningococcal C vaccine 2002-2010. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE)*. November 2011; Stockholm. Abstract Book ESCAIDE 2011; p. 56; Reference number 20110239.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data*. Stockholm: ECDC; 2011.
- Granerod J, Davison KL, Ramsay ME, Crowcroft NS. Investigating the aetiology of and evaluating the impact of the Men C vaccination programme on probable meningococcal disease in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2006;134:1037-46.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30B3-9.
- Maat M, Buysse CM, Emonts M, Spanjaard L, Joosten KF, de Groot R, et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care*. 2007;11:R112.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37:666-88.
- 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.
- 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.
- Britto J, Nadel S, Maconochie I, Levin M, Habibi P. Morbidity and severity of illness during interhospital transfer: impact of a specialised paediatric retrieval team. *BMJ*. 1995;311:836-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease (Neisseria meningitidis). In: *2012 nationally notifiable diseases and conditions and current case definitions*. Atlanta, Georgia. US Department of Health and Human Services, CDC;2012:70. [Consultado 2012 Set 22]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nndss/document2012_case%20definitions.pdf.
- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988;16:1110-6.
- Gil-Prieto R, Garcia-García L, Alvaro-Meca A, Gonzalez-Escalada A, Viguera Ester P, Gil De Miguel A. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine*. 2011;29:5765-70.
- Cotrim J, Sá A, Pereira A, Cândido C, Dias F. Doze anos de experiência na doença meningocócica no serviço de pediatria de Vila Real - centro hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro. *Nascer e Crescer*. 2011;20:119-23.
- Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009;94:348-53.
- de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008;34:1065-75.
- Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005;330:1475.
- Rooney Z, Nadel S. Optimizing intensive care management in paediatric sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:264-271.

Patrícia MAÇÃO, Gustavo JANUÁRIO, Sofia FERREIRA, Andrea DIAS, Teresa DIONÍSIO, Carla PINTO, Leonor CARVALHO

Doença Invasiva Meningocócica em Cuidados Intensivos Pediátricos

Acta Med Port 2014;27:291-294

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

