



**EPIDEMIOLOGIA DAS MENINGITES  
BACTERIANAS E VIRAIS AGUDAS OCORRIDAS NO  
INSTITUTO ESTADUAL DE INFECTOLOGIA SÃO  
SEBASTIÃO (IEISS) - Rio de Janeiro.**

**Período: 11/11/96 a 10/06/97.**

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre  
em Saúde Pública, subárea de Epidemiologia, de  
*Maria Graziela Cavalcanti Trócoli.***

**ORIENTADOR: *Cláudio Struchiner*  
Escola Nacional de Saúde Pública - FIOCRUZ.**

-

-

**Dedico este trabalho a Gabriel, que, fazendo jus ao nome, tem sido, para mim, um anjo. Agradeço a ele pelo carinho demonstrado durante estes 3 anos de jornada, em uma cidade estranha, principalmente, pela compreensão que teve, nos seus inexperientes 9 anos, para comigo, sua mãe, que tantas vezes o negligenciei em função deste trabalho, sempre encontrando nele, porém, o apoio necessário.**

## **AGRADECIMENTOS**

- 1. Agradeço a colaboração de Dr. David Barroso, do Instituto de Infectologia São Sebastião, um dos primeiros estimuladores deste trabalho.**
- 2. Agradeço à Maria Cristina Rabelo que nos permitiu o acesso ao Laboratório daquele Instituto, assim como a grande cooperação de Verônica Cristina Soares, na execução deste, facilitando a coleta dos dados e dos materiais necessários.**
- 3. Agradeço todo o companheirismo dos funcionários do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião, sempre dispostos a ajudar durante a pesquisa efetuada naquele hospital.**
- 4. Agradeço a Dr. José Paulo Gagliardi Leite, do Laboratório de Virologia Comparada do IOC-FIOCRUZ, não só pelo crédito que me foi dado, mas também pela atenção a mim dispensada, quando necessário.**
- 5. Agradeço a todos os professores e colegas que de algum modo contribuíram para esta jornada.**
- 6. Agradeço a Sandro Javier Bedoya Pacheco, do Laboratório de Virologia Comparada do IOC-FIOCRUZ, companheiro de todas as horas e em todas as lutas, pela confiança em mim depositada, ajuda prestada, e desvelo demonstrado durante todo o processo de execução deste estudo, sendo o principal encorajador e responsável pela execução e finalização deste pesquisa.**
- 7. Agradeço de modo especial ao meu orientador, Dr. Cláudio José Struchiner, pelo contínuo incentivo, e carinho, paciência e boa vontade com que sempre esteve disposto a dirimir as minhas dúvidas, bem como indicar o melhor caminho a seguir.**

## **SUMÁRIO**

Este é um estudo de *Coorte Descritivo Retrospectivo*, realizado com dados obtidos através de prontuários de pacientes internados no Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião, no período de 11/96 a 06/97, que tiveram diagnóstico definitivo de meningite bacteriana ou viral. Procedeu-se às estimativas das gravidade e letalidade, de ambas as meningites, comparando-as entre si, bem como dos respectivos agentes etiológicos específicos.

Com base nos 204 pacientes, 141 dos quais, portadores de meningite bacteriana e 63, de meningite viral, viu-se que as primeiras se apresentaram mais graves e mais letais que estas últimas, com excessos de risco de 17,6 e 7,8%, respectivamente. Também evidenciou-se que, apesar de todas as infecções bacterianas apresentarem casos graves e incidência de óbitos, a que teve maior número destes desfechos foi a meningite pneumocócica, enquanto que, dentre as virais, a meningite por *Herpes simplex vírus*, foi a única a apresentar tais eventos. Os maiores preditores para a gravidade foram a meningite pneumocócica, a meningite por herpes simplex vírus e a idade de 15 anos ou mais. Já para a letalidade, os preditores, além destes patógenos, foram os menores de 1 ano e evolução clínica para o coma, na meningite bacteriana, e a idade de 15 anos ou mais e evolução para torpor ou coma, na viral. Ainda constatou-se que as características liquóricas seguem um padrão bem definido para cada uma das meningites em estudo.

**Palavras-chave:** *Epidemiologia, Estudo Descritivo, Meningite Bacteriana, Meningite Viral.*

## ABSTRACT

This is a *Retrospective Descriptive Cohort* study, accomplished through reference book, with patients interned at the São Sebastião State Institute of Infectology, in Rio de Janeiro City, Brazil, in the period from 11/96 to 06/97, with definitive diagnosis of bacterial or viral meningitis. It was proceeded to the estimates of the severity and mortality, of both meningitis, comparing them to each other, as well as the respective pathogens.

Based on the 204 patients, 141 of the which, carriers of bacterial meningitis and 63, of viral meningitis, the first ones came more severe and more lethal than these last ones, with excesses of risk of 17,6 and 7,8%, respectively. It was also evidenced that, in spite of all the bacterial infections they present severe cases and obits incidence, the one that had larger number of these was the pneumococcal meningitis, while, of the viral ones, the meningitis for Herpes simplex virus, was the only to present such events. The most importants predictores for the severity were pneumococcal meningitis, herpes simplex virus meningitis and the 15 years-old age or more. Already for the mortality, the predictores, besides these pathogens, was last then 1 year old and clinical evolution for the coma, in the bacterial meningitis, and the 15 years-old age or more and evolution for torpor or coma, in the viral one. It was still verified that the cerebrospinal fluid (CSF) characteristic follows a pattern very defined for each one of the meningitis in study.

**Key-words:** *Epidemiology, Descriptive Study, Bacterial Meningitis, Viral Meningitis.*

## ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
--------------------	---

II. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
1. MENINGITES BACTERIANAS.....	6
1.1. Tipos de Meningite Bacteriana.....	6
i) <i>Meningite por Haemophilus influenzae b</i> .....	6
ii) <i>Meningite Pneumocócica</i> .....	7
iii) <i>Meningite Meningocócica</i> .....	8
iv) <i>Meningites Bacterianas Menos Frequentes</i> .....	10
1.2. Meningites Bacterianas no IEISS - 1996.....	11
2. MENINGITES VIRAIS.....	12
2.1. Tipos de Meningites Virais.....	12
i) <i>Meningite por Enterovirus</i> .....	12
ii) <i>Meningite por Herpes simples virus</i> .....	13
iii) <i>Meningite pelo Vírus da Caxumba</i> .....	13
iv) <i>Meningites por outros Vírus</i> .....	14
3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS MENINGITES.....	14
4. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO LIQUOR NAS MENINGITES.....	16
4.1. Características do Liquor nas Meningites Bacterianas.....	16
4.2. Características do Liquor nas Meningites Virais.....	17
5. PROGNÓSTICO DAS MENINGITES.....	18
5.1. Prognóstico das Meningites Bacterianas.....	18
5.2. Prognóstico das Meningites Virais.....	19
III. METODOLOGIA.....	20
1. TIPO DE ESTUDO.....	20
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. Objetivo Geral.....	21
2.2. Objetivos Específicos.....	21
3. POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	22
i) <i>Coorte de Meningite Bacteriana</i> .....	22
ii) <i>Coorte de Meningite Viral</i> .....	22
4. ANÁLISE DOS DADOS.....	23
IV. RESULTADOS ENCONTRADOS.....	26
1. CARACTERÍSTICAS DO CONJUNTO.....	26
1.1. Características da Coorte de Meningite Bacteriana.....	26
1.1.1. Distribuição Geográfica.....	27
1.1.2. Distribuição Segundo Faixa Etária.....	27
1.1.3. Distribuição Segundo o Gênero.....	30
1.1.4. Distribuição Segundo Características Clínicas, Neurológicas e Prognóstico.....	30
i) Sinais e sintomas clínicos.....	30
– <i>Febre e cefaléia</i> .....	30
– <i>Manifestações Cutâneas</i> .....	31
– <i>Hipertensão</i> .....	31
ii) Alterações Neurológicas.....	32
– <i>Sinais meníngeos</i> .....	32

– Alterações de Fontanela.....	33
– Movimentos Involuntários.....	33
– Alterações de Consciência.....	33
– Alterações de Conduta.....	34
– Alterações de Pares Cranianos.....	36
– Alterações de Tônus Muscular.....	36
– Outras Alterações Neurológicas.....	36
iii) Doenças Prévias.....	37
iv) Doenças Associadas.....	38
v) Duração da Internação Hospitalar.....	39
vi) Prognóstico.....	40
– Gravidade.....	40
– Letalidade.....	41
1.1.5. Distribuição Segundo Características Laboratoriais.....	42
i) Leucócitos.....	42
ii) Polimorfonucleares.....	43
iii) Glicose.....	43
iv) Proteína.....	44
1.1.6. Exames para Identificação de Agentes Etiológicos.....	44
1.2. CARACTERÍSTICAS DA COORTE DE MENINGITE VIRAL.....	46
1.2.1. Distribuição Geográfica.....	46
1.2.2. Distribuição Segundo Faixa Etária.....	47
1.2.3. Distribuição Segundo o Gênero.....	49
1.2.4. Distribuição Segundo Características Clínicas, Neurológicas e Prognóstico.....	49
i) Sinais e Sintomas Clínicos.....	49
– Febre, Cefaléia, Vômito e Fotofobia.....	49
– Manifestações Cutâneas.....	50
– Hipertensão.....	50
ii) Alterações Neurológicas.....	51
– Sinais Meníngeos.....	51
– Alterações de Fontanela.....	51
– Movimentos Involuntários.....	52
– Alterações de Consciência.....	52
– Alterações de Conduta.....	53
– Alterações de Pares Cranianos.....	53
– Outras Alterações Neurológicas.....	54
iii) Doenças Prévias.....	54
iv) Doenças Associadas.....	54
v) Duração da Internação.....	55
vi) Prognóstico.....	57
– Gravidade.....	57
– Letalidade.....	58
1.2.5. Distribuição Segundo Características Laboratoriais.....	58
i) Leucócitos.....	58
ii) Polimorfonucleares.....	58
iii) Glicose.....	59
iv) Proteína.....	59
1.2.6. Exames para a Identificação dos Agentes Etiológicos.....	60
2. ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS.....	61
2.1. ANÁLISE UNIVARIADA.....	61
2.1.1. Comparação entre Meningite Bacteriana e Viral.....	61
i) Gravidade e Letalidade.....	61
ii) Faixa Etária e Sexo.....	62

iii) <i>Sinais e Sintomas</i> .....	62
– <i>Clínicos</i> .....	62
– <i>Neurológicos</i> .....	65
– <i>Estágios de Gravidade</i> .....	66
iv) <i>Liquor</i> .....	69
– <i>Leucócitos</i> .....	69
– <i>Morfologia Líquórica</i> .....	70
– <i>Glicose</i> .....	70
– <i>Proteína</i> .....	70
2.1.2. <i>Comparação entre Meningites por Agente Etiológico</i> .....	71
i) <i>Meningites Bacterianas</i> .....	71
– <i>Meningite Meningocócica</i> .....	72
– <i>Meningite por Haemophilus influenzae b</i> .....	73
– <i>Meningite Pneumocócica</i> .....	73
ii) <i>Meningites Virais</i> .....	74
2.2. <i>ANÁLISE BIVARIADA</i> .....	75
2.2.1. <i>Confundimento</i> .....	75
i) <i>Estratificação por Tipo de Meningite</i> .....	75
ii) <i>Estratificação por Agente Etiológico e Idade</i> .....	76
2.2.2. <i>Interação</i> .....	77
2.3. <i>ANÁLISE MULTIVARIADA</i> .....	77
i) <i>Ajuste Multivariado para a Gravidade das Meningites Bacterianas</i> ..	78
ii) <i>Ajuste Multivariado para a Letalidade das Meningites Bacterianas</i> . ..	80
iii) <i>Ajuste Multivariado para Estimativa do perfil das Manifestações Clínicas e Laboratoriais nas Meningites Bacterianas</i> .....	81
iv) <i>Ajuste Multivariado para Estimativa do perfil de Gravidade das Meningites Bacterianas e Virais</i> .....	82
v) <i>Ajuste Multivariado para Estimativa do perfil de Letalidade das Meningites Bacterianas e Virais</i> .....	83
V. <i>DISCUSSÃO</i> .....	84
VI. <i>CONCLUSÕES</i> .....	94

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1:	<i>Distribuição Geográfica das Meningites Bacterianas, Segundo Agente Etiológico e Município de Residência - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/9</i> .....	29
Tabela 2:	<i>Dados Estatísticos Sobre as Idades dos Pacientes com Meningites Bacterianas Segundo Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97</i> .....	29



Tabela 3:	<i>Tipos de Meningite Bacteriana por Grupo Etário - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>29</b>
Tabela 4:	<i>Distribuição das Meningites Bacterianas por Agente Etiológico, Segundo o Sexo - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>30</b>
Tabela 5:	<i>Sinais e Sintomas Clínicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>32</b>
Tabela 6:	<i>Sinais Neurológicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>35</b>
Tabela 7:	<i>Alterações de Pares Cranianos Ocorridas Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>37</b>
Tabela 8:	<i>Paresias e Paralisias Ocorridas Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>37</b>
Tabela 9:	<i>Doenças Anteriores Relatadas em Pacientes com Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>38</b>
Tabela 10:	<i>Doenças Associadas à Evolução Clínica das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>39</b>
Tabela 11:	<i>Dados Estatísticos Sobre Dias de Internação dos Pacientes com Meningite Bacteriana, Segundo Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>40</b>
Tabela 12:	<i>Letalidade das Meningites Bacterianas Segundo Idade e Agente Etiológico Específico - Rio de Janeiro 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>42</b>
Tabela 13:	<i>Citologia e Citomorfologia Liquórica das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>43</b>
Tabela 14:	<i>Bioquímica Liquórica das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>44</b>
Tabela 15:	<i>Resultados Agrupados dos Exames Laboratoriais para Identificação de Bactérias no Liquor - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>45</b>
Tabela 16:	<i>Exames Laboratoriais para Identificação de Bactérias no Liquor - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>45</b>
Tabela 17:	<i>Distribuição Geográfica das Meningites Virais Segundo Agente Etiológico e Município - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>47</b>
Tabela 18:	<i>Dados Estatísticos Sobre as Idades dos Pacientes com Meningites Virais Segundo Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>48</b>
Tabela 19:	<i>Tipos de Meningite Viral por Grupo Etário - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>48</b>
Tabela 20:	<i>Distribuição das Meningites Virais por Agente Etiológico, Segundo o Sexo IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<b>49</b>

Tabela 21:	<i>Sinais e Sintomas Clínicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>50</i>
Tabela 22:	<i>Sinais Neurológicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>52</i>
Tabela 23:	<i>Doenças Anteriores Relatadas em Pacientes com Meningites Virais - IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>55</i>
Tabela 24:	<i>Doenças Associadas à Evolução Clínica das Meningites Virais - IEISS Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>55</i>
Tabela 25:	<i>Dados Estatísticos Sobre Dias de Internação dos Pacientes com Meningite Viral Segundo Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>56</i>
Tabela 26:	<i>Citologia e Citomorfologia Liquórica das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>59</i>
Tabela 27:	<i>Bioquímica Liquórica das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro 11/11/96 a 10/06/97 .....</i>	<i>60</i>
Tabela 28:	<i>Incidência de Gravidade, Letalidade e Estimativa de Risco das Meningites Bacterianas e Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>61</i>
Tabela 29:	<i>Incidência de Gravidade, Letalidade e Estimativa de Risco das Meningites, Segundo o Sexo - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>63</i>
Tabela 30:	<i>Tipos de Meningite, Incidência de Gravidade e Letalidade por Grupo Etário IEISS - Rio de Janeiro – 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>64</i>
Tabela 31:	<i>Incidências e Estimativas de Risco de Apresentação dos Sinais e Sintomas Encontrados nas Meningites Ocorridas no IEISS – Rio de Janeiro 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>64</i>
Tabela 32:	<i>Incidências e Estimativas de Risco de Apresentação dos Sinais Neurológicos Durante a Evolução das Meningites Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>67</i>
Tabela 33:	<i>Letalidade e Estimativa de Risco para a Letalidade das Meningites, Segundo Manifestações Clínicas Apresentados no Decorrer da Doença – IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>68</i>
Tabela 34:	<i>Letalidade em Relação aos Estágios de Gravidade nas Meningites Bacterianas e Virais – IEISS – Rio de Janeiro – 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>68</i>
Tabela 35:	<i>Citologia, Citomorfologia e Bioquímica Liquórica das Meningites Bacterianas e Virais – IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 à 10/06/97.....</i>	<i>69</i>
Tabela 36:	<i>Estimativas de Risco para as Gravidade e Letalidade das Meningites, em Relação aos Componentes Liquóricos – IEISS – Rio de Janeiro – 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>71</i>
Tabela 37:	<i>Estimativa de Risco para Gravidade e Letalidade das Meningites, por Agente Etiológico Específico – IEISS – Rio de Janeiro – 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>72</i>

Tabela 38:	<i>Estimativas dos Riscos de Manifestações Clínicas e Características Laboratoriais Associadas à Gravidade e Letalidade das Meningites Bacterianas por Agente Etiológico Específico - IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>74</i>
Tabela 39:	<i>Estimativas de Risco para a Letalidade das Meningites, Segundo Sinais Neurológicos e Componentes do LCR, Ajustada para o Tipo de Meningite - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>76</i>
Tabela 40:	<i>Estimativas de Risco para a Letalidade das Meningites Bacterianas – IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.....</i>	<i>77</i>
Tabela 41:	<i>Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Gravidade das Meningites Bacterianas Ocorridas no IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.....</i>	<i>79</i>
Tabela 42:	<i>Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Letalidade das Meningites Bacterianas Ocorridas no IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.....</i>	<i>80</i>
Tabela 43:	<i>Resultados Estatísticos da Análise de Regressão o Logística, para a Estimativa do Perfil das Manifestações Clínicas e Laboratoriais das Meningites Bacterianas Ocorridas no IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.....</i>	<i>81</i>
Tabela 44:	<i>Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Estimativa da Gravidade das Meningites Ocorridas no IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.....</i>	<i>82</i>
Tabela 45:	<i>Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Letalidade das Meningites Ocorridas no IEISS – Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.....</i>	<i>83</i>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	<i>Tipos de Meningite Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro , 1996.....</i>	<i>3</i>
Gráfico 2:	<i>Óbitos de Meningite no Brasil - 1990/1995.....</i>	<i>4</i>
Gráfico 3:	<i>Óbitos de Meningite no Rio de Janeiro - 1990/1995.....</i>	<i>4</i>
Gráfico 4:	<i>Casos de Meningite Bacteriana Diagnosticadas no IEISS - Rio de Janeiro - 1996.....</i>	<i>11</i>
Gráfico 5:	<i>Tipos de Meningite Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro, 11/96 a 06/97.....</i>	<i>26</i>
Gráfico 6:	<i>Meningite Bacteriana por Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 1996.....</i>	<i>27</i>

<b>Gráfico 7: Meningite Bacteriana: Idade X Agente Etiológico.....</b>	<b>28</b>
<b>Gráfico 8: Sinais Meníngeos em Pacientes com Meningite Bacteriana, Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>33</b>
<b>Gráfico 9: Estados de Consciência em Pacientes com meningite Bacteriana, Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>34</b>
<b>Gráfico 10: Meningite Bacteriana: Dias de Internação X Agente Etiológico.....</b>	<b>40</b>
<b>Gráfico 11: Gravidade das Meningites Bacterianas por Agente etiológico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>41</b>
<b>Gráfico 12: Letalidade das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>42</b>
<b>Gráfico 13: Meningite Viral por Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>46</b>
<b>Gráfico 14: Meningite Viral: Idade X Agente Etiológico.....</b>	<b>48</b>
<b>Gráfico 15: Sinais Meníngeos em Pacientes com Meningite Viral, Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>51</b>
<b>Gráfico 16: Alterações de Consciência em Pacientes com meningite Viral, Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>53</b>
<b>Gráfico 17: Meningite Viral: Dias de Internação X Agente Etiológico.....</b>	<b>56</b>
<b>Gráfico 18: Gravidade das Meningites Virais por Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.....</b>	<b>57</b>
<b>Gráfico 19: Gravidade das Meningites Bacterianas Ajustada pela Função GAM.....</b>	<b>79</b>
<b>Gráfico 20: Letalidade das Meningites Bacterianas Ajustada pela Função GAM.....</b>	<b>81</b>
<b>Gráfico 21: Estimativa da Gravidade das Meningites Ajustada pela Função GAM.....</b>	<b>82</b>
<b>Gráfico 22: Estimativa da Letalidade das Meningites Ajustada pela Função GAM.....</b>	<b>83</b>

## I - INTRODUÇÃO:

A meningite é uma doença que acomete as populações de distintas partes do mundo. Seus agentes etiológicos são, principalmente, vírus e bactérias, além dos fungos, os quais se tornaram relativamente rotineiros após a pandemia de AIDS, ocorrida a partir do início dos anos 80. Estes patógenos, entretanto, têm distribuição e predominância variadas, dependendo das características particulares de cada região.

Conhecida desde a Antiguidade, quando alguns médicos importantes da história, como Hipócrates, Galeno e outros, já faziam referência à mesma, foi apenas em meados do século XVII, mas precisamente em 1661, que Thomas Willis fez a primeira descrição detalhada da meningite, na sua forma epidêmica, em “*A description of an epidemical fever*” (Schreiber & Mathys, 1991). Entretanto, só dois séculos mais tarde, em 1887, é que o primeiro agente patogênico desta enfermidade, a *Neisseria meningitidis*, foi isolado” (Schreiber & Mathys, 1991), e, em 1891, Quincke padronizou a realização da punção lombar com fins propedêuticos” (Carvalho, 1994). A partir de então, os demais agentes etiológicos bacterianos, foram sendo gradualmente identificados.

Conquanto se tenha adquirido maiores conhecimentos sobre a patogenia dos agentes bacterianos, bem como o desenvolvimento de vacinas eficazes e surgimento de medicações mais potentes, esta enfermidade continua preocupando bastante devido à sua, ainda considerável, morbidade e mortalidade. As meningites provocadas por estes patógenos podem deixar seqüelas bastante graves como, por exemplo, acúcia, tetraparesia, déficit motores severos, convulsões e outros, podendo, inclusive, conduzir à morte. Existem ainda formas de apresentação clínica extremamente severas, como aquelas associadas às sépsis, ou às meningoencefalites, as quais são muito mais graves, podendo levar à morte em apenas algumas horas. Anos mais tarde, após o descobrimento das bactérias na etiologia das meningites, surgiu em 1925 o termo “*meningite asséptica*”, descrito por Wallgren, para designar aquelas infecções com evolução clínica mais branda, vindo posteriormente, ele mesmo, a modificá-lo, incluindo todas aquelas meningites a liquor (LCR) claro em que nenhuma causa seja detectada pelas técnicas rotineiras de laboratório” (Cavalcanti,

1994). *Christie*, entretanto, preferiu designá-las por “*meningite linfocitária*”, uma vez que a principal característica deste tipo de meningite é o predomínio de linfócitos no LCR, e que a palavra “asséptico”, do primeiro termo supracitado, não faz sentido, na medida em que, também descreve as reações linfocitárias do LCR em abscessos cerebrais” (*Christie*, 1969).

De todas as infecções agudas que acometem o SNC, as virais representam a grande maioria, destacando-se, principalmente, as meningites, as quais correspondem a mais de 70% de todas as causas de meningites linfocitárias (*Cavalcanti*, 1994).

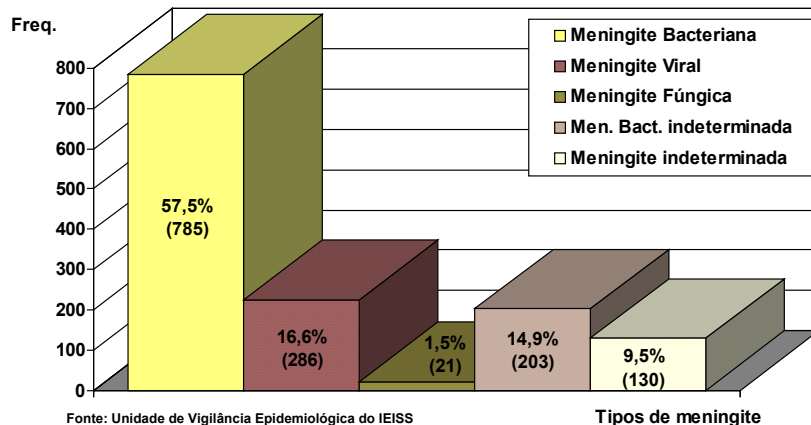
Desde a identificação dos vírus como agentes na causação das meningites, vem sendo observado que, apesar das baixas taxas de mortalidade, estas podem produzir uma elevada morbidade, assim como apresentar um potencial de seqüelas, a longo prazo, em alguns afetados, especialmente crianças, contrariando assim, a noção do denominado “curso benigno”, usado por muito tempo (*Bedoya & Leite*, 1998).

O Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS), localizado na cidade do Rio de Janeiro, é o Centro de Referência para as meningites da Secretária Estadual de Saúde (SES-RJ). A sua Unidade de Vigilância Epidemiológica é responsável por cerca de 70 a 80% das notificações de casos de meningites conhecidos em todo o Estado. As meningites virais são diagnosticadas neste hospital, como em todo o país, através da clínica, citologia e bioquímica líquórica, e epidemiologia, atingindo um percentual próximo aos 17% de todos os casos de meningite do ano de 1996. Dos casos restantes, aproximadamente 25% se dividem entre etiologia não especificada e bacteriana indeterminada (Gráfico 1).

Foi justamente visando estes 3 grupos, que um dos objetivos do presente estudo é estabelecer a confiabilidade do diagnóstico que se realiza para as meningites virais, no país, sem o auxílio do exame laboratorial específico para vírus.

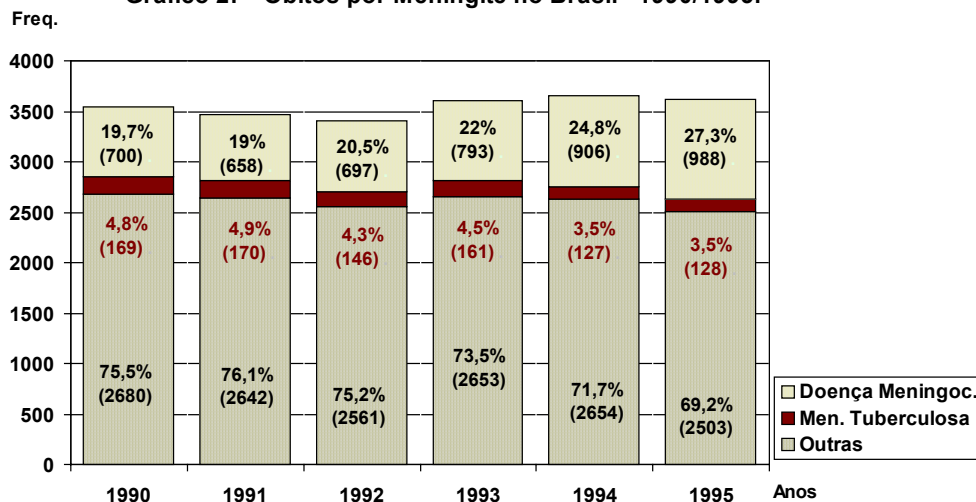
Um outro ponto importante no estudo das meningites, para o qual se deve chamar a atenção, é a dificuldade muitas vezes encontrada na diferenciação diagnóstica entre as meningites bacterianas e virais (*Deivanagam et al.*, 1993).

Gráfico 1: Tipos de Meningites Ocorridas no IEISS  
Rio de Janeiro - 1996.



Fato comprobatório da gravidade destas doenças é o quadro geral de óbitos por meningites, no Brasil, durante os primeiros 6 anos desta década (*Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM, 1998*). Infelizmente, só são discriminadas a meningite tuberculosa e a doença meningocócica, estando os demais tipos agrupados sob a mesma denominação de meningite. O número total de óbitos por meningite no país apresentou um aumento nos 2 últimos anos da série, com 3.657 casos fatais em 1994 e 3.619 em 1995; a frequência mais baixa ocorreu em 1992, com 3.404 óbitos. Destes, o que mais variou foi a doença meningocócica apresentando, em 1991, o seu menor percentual, e voltando a subir, mais acentuadamente, no último ano da série. Fato inverso se deu com a meningite tuberculosa, que apresentou uma queda em sua frequência, neste mesmo final de período. Outrossim, as demais meningites, que fazem parte do mesmo bloco, sejam virais, bacterianas ou indeterminadas, além de representarem a maior fatia, com aproximadamente 70% de todos os casos de óbito por meningite, também apresentaram algumas variações durante este período de 6 anos (Gráfico 2).

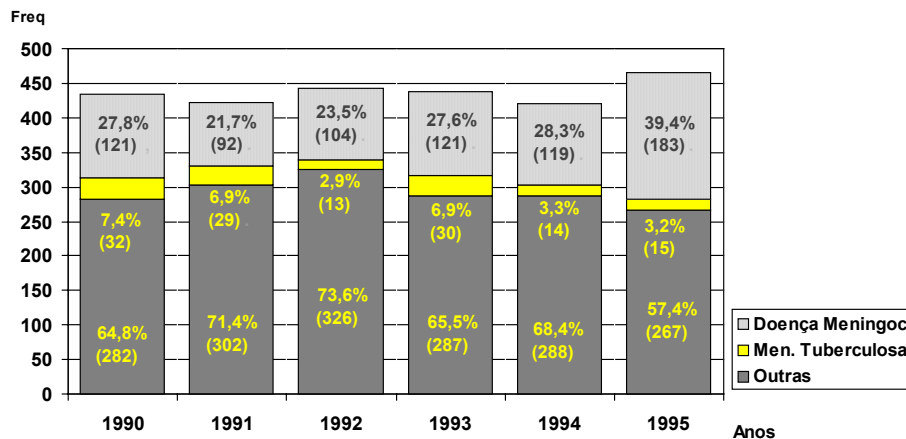
Gráfico 2: Óbitos por Meningite no Brasil - 1990/1995.



Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

O quadro de óbitos de meningite do Rio de Janeiro, durante a mesma época, variou um pouco mais que o Brasil como um todo, mantendo, entretanto, o mesmo padrão, quando comparado nos início e final do período. O número de óbitos por doença meningocócica aumentou e o de meningite tuberculosa sofreu um declínio de mais de 50%, entre os anos de 1991 e 1995. As demais meningites também se mantiveram como a de maior representação, embora também tenham sofrido uma diminuição nas suas freqüências relativa e absoluta no período(Gráfico 3).

Gráfico 3: Óbitos de Meningite no Rio de Janeiro - 1990/1995.



Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).



Vale a pena verificar que, no ano de 1995, o risco médio de se morrer de meningite foi de 2,4/100.000, enquanto que este mesmo risco, calculado para a cidade do Rio de Janeiro naquele ano, foi de 3,5/100.000, denotando que o risco de óbitos por meningite no Rio é maior do que no Brasil como um todo. Comprovando isto verificou-se também que, naquele ano, dentre o total de óbitos do país, a proporção de mortes por meningite foi de 4/1.000, enquanto que no Rio, esta proporção ultrapassou o dobro da primeira, sendo detectado 9 óbitos de meningite por cada 1.000, por todas as causas, ocorridos naquele estado. Convém lembrar que, provavelmente, por se tratar de atestados de óbito, fonte na qual não deveria existir sub notificação, estes dados retratam o quadro real da magnitude da meningite no Brasil e no Rio de Janeiro; não esquecendo, porém, que estes representam apenas os casos mais graves, ou seja, apenas aqueles casos que chegaram ao máximo da gravidade, o óbito.

## **II - REVISÃO DA LITERATURA:**

## 1. MENINGITES BACTERIANAS:

As meningites bacterianas permanecem ocupando um lugar de destaque em todo o mundo, principalmente, devido a sua gravidade, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade (Daoud et al., 1995). Diversos são os agentes causadores destas enfermidades, porém, os de maior importância e que disputam a supremacia são: *Neisseria meningitidis* (Nm), *Streptococcus pneumoniae* (Sp) e *Haemophilus influenzae b* (Hib), que, segundo Tikhomirov & cols, são responsáveis por mais de 80% dos casos de meningites bacterianas fatais (Tikhomirov & cols, 1997). Estima-se que, excluindo-se as formas epidêmicas, ocorram pelo menos 1,2 milhões de casos de meningites bacterianas por ano, em todo o mundo, dos quais 135.000 são fatais (Tikhomirov & cols, 1997).

### 1.1. Tipos de Meningite Bacteriana:

#### *i) Meningite por Haemophilus influenzae b (MHib):*

O Hib causa doenças, normalmente, em crianças; as meningites promovidas por este agente são raras em menores de 3 meses e, pouco frequentes, em maiores de 6 anos (Willet, 1994); entretanto, casos em lactentes e em adultos são relatados (Willet, 1994). Apresenta, geralmente, caráter endêmico e, epidemias não têm sido observadas, ainda que possa originar pequenos surtos, principalmente em creches, contatos familiares e outros (Willet, 1994; Kaplan & Feigin, 1994). Segundo Kaplan & Feigin, durante, aproximadamente, 30 dias após o início de um caso de meningite, o risco em contatos familiares é 585 vezes maior que o risco ajustado para a idade, na população geral, que não teve contato prévio com os casos (Kaplan & Feigin, 1994).

A literatura revela que até há bem pouco tempo atrás o Hib era o principal agente na causação da meningite bacteriana endêmica, em crianças, em diversas partes do mundo fatais (Richardson, 1996). Com a introdução da vacina conjugada *Anti-Hib*, na rotina, este quadro vem mudando bastante, em diversos países, como Estados Unidos (Schuchat et al., 1997) e Inglaterra (Richardson, 1996). Em um estudo realizado nos Estados Unidos, no ano de 1995, pode-se constatar uma mudança profunda no padrão epidemiológico das meningites bacterianas, naquele país, sendo

estas, atualmente, enfermidades que acometem principalmente adultos; tal mudança, se deve à introdução desta vacina, que produziu uma redução de 94% no número de casos de MHib, e, conseqüentemente, uma queda de 55% no total de meningites bacterianas, alterando, de modo consistente, a média de idade destas últimas, passando de 15 meses em 1986, para 25 anos de idade, em 1995 (*Schuchat et al.*, 1997). Apesar da comprovada eficácia vacinal, alguns países ainda lutam para demonstrar a necessidade da implantação desta vacina, na rotina, como é o caso observado na cidade de Puebla, no México, onde de 48 cultivos positivos de LCR, em crianças menores de 5 anos, 23(47,9%) foram identificados como Hib, seguido do Sp com apenas 6(12,5%) casos (*Iglesias et al.*, 1995). Situação semelhante é também encontrada em Irbid, na Jordânia (*Daoud et al.*, 1996), em Salvador, na Bahia (*Gomes et al.*, 1996) e em Israel; neste último, a taxa de incidência de MHib, em menores de 5 anos, é de 92,6/100.000 nascidos vivos (*Dagan et al.*, 1994).

#### *ii) Meningite Pnemomocócica (MP):*

Dentre os causadores de meningites bacterianas, o Sp vem assumido uma posição de destaque, não só devido ao declínio vertiginoso na incidência de Hib como, também, e principalmente, devido ao aparecimento crescente de cepas resistentes à maior parte dos agentes antimicrobianos, em diferentes partes de mundo (*Willet*, 1994). Além disso, a MP, possui uma altíssima taxa de letalidade, grande número de seqüelas, e, é o maior responsável por casos de meningites recorrentes, em todos os grupos etários (*Willet*, 1994).

Muito comum em crianças, principalmente entre 1 mês e 4 anos de idade, e adultos, acima de 60 anos, é muito mais danosa aos segundos do que aos primeiros. Em um estudo realizado na Inglaterra, onde a taxa de incidência global é de 0,8/100.000/pessoas/ano e, em menores de 5 anos, de 5,5/100.000, com uma taxa de letalidade global de 22%, 40% dos casos ocorreram em menores de 5 anos e 43% em maiores de 60, sendo que as taxas de letalidade foram 7% e 48%, respectivamente (*Urwin et al.*, 1996). Em outro estudo, nos Estados Unidos, das meningites bacterianas, a MP foi a mais encontrada, sendo responsável por 47% de todos os casos; a incidência, específica por idade, foi muito maior na faixa etária de 1 a 23 meses, com 86,7% do total de casos, seguida dos maiores de 60 anos, com

apenas 7,4%; a taxa de letalidade, para todas as idades, foi de 21% (*Schuchat et al., 1997*).

A vacina existente contra o Sp é efetiva para 23 sorotipos, dos 84 que possui, os quais são responsáveis por 95% das meningites e bacteremias provocadas por este agente (*Feigin & Byington, 1994*). Tal vacina possui uma eficácia avaliada em torno de 56 e 57% para estas doenças e é recomendada, em alguns países, para grupos de risco, além de menores de 2 anos e maiores de 65 anos (*Centers for Disease Control, 1995; Centers for Disease Control, 1997*). Cabe ressaltar, que a resposta de crianças menores de 2 anos a esta vacina é imprevisível, tendo sido relatado muitos casos de infecções graves e, até fatais, em crianças previamente vacinadas (*Feigin & Byington, 1994*).

### *iii) Meningite Meningocócica (MM):*

A doença meningocócica tem uma distribuição mundial, representando, aproximadamente, 20% do total de casos de meningite bacteriana (*Wilfert & Laurat, 1994*). É a única, dentre estas, que se apresenta de forma epidêmica, podendo variar até apenas alguns casos esporádicos (*Ebrahim, 1997*).

Surtos epidêmicos ocorrem em todo o mundo, independente de condições climáticas (*Tikhomirov et al., 1997*), porém o Continente Africano é o mais afligido por estes surtos, principalmente em uma área conhecida como “cinturão da meningite” (*Tikhomirov et al., 1997; Barroso, 1994*), onde, na década de 50, foram registrados 340.000 casos, com 53.000 óbitos (*Tikhomirov et al., 1997*). Estes números vêm aumentando, progressivamente, com o contínuo assolamento da região por surtos epidêmicos, os quais, costumavam apresentar uma certa periodicidade, com intervalos de 8 a 12 anos, segundo Thikomirov, e de 5 a 10, segundo Ebrahim, mas que, atualmente, se apresentam menos esparsos e irregulares, podendo a sua taxa de ataque exceder a 500/100.000 pessoas (*Ebrahim, 1997; Tikhomirov et al., 1997*). A incidência máxima encontrada, nestas áreas epidêmicas, normalmente ocorre entre crianças de 5 a 10 anos de idade (*Tikhomirov et al., 1997*).

No Brasil já ocorreram muitos surtos em diversas regiões, como, por exemplo, um ocorrido em São Paulo, no ano de 1971, com o sorogrupo C, produzindo uma incidência de 65/100.000/pessoas/mês, seguido de uma

outra epidemia, desta vez com o sorogrupo A (Wilfert & Laurat, 1994). No Rio de Janeiro, o início de uma epidemia foi registrado em julho de 1974, com uma incidência de 13,5/100.000 habitantes, detectando-se o predomínio do sorogrupo A, apenas em setembro do mesmo ano, quando exames laboratoriais passaram a ser realizados (Barroso, 1994).

Na sua forma não epidêmica, estima-se que ocorram, aproximadamente, 500.000 casos e, em torno, de 50.000 mortes anuais em todo o mundo (Tikhomirov et al., 1997) e estima-se que ela seja responsável por 10 a 40% de todas as meningites bacterianas endêmicas (Tikhomirov et al., 1997). É importante ressaltar, entretanto, que a MM está altamente associada a fatores sócio-econômicos, podendo-se encontrar, em países desenvolvidos, taxas de incidência em torno de 1 a 5 casos por 100.000 habitantes, enquanto que, nos países em desenvolvimento, esta taxa varia de 10 a 20 por 100.000 (Tikhomirov et al., 1997). Também, nos países desenvolvidos, 50 a 60% dos casos, ocorrem em crianças de 3 meses a 5 anos de idade, podendo ocorrer, ainda, em adolescentes e adultos jovens, com menos de 25 ou 30 anos de idade (Tikhomirov et al., 1997). Fato este evidenciado em um estudo efetuado nos Estados Unidos, no qual se encontrou uma incidência de doença meningocócica, em todas as idades, de 1,13/100.000, enquanto que, em crianças de 0 a 4 anos, foi de 6,8, em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos, 1,28, contra apenas 0,50, em adultos. Destes, a maior concentração se deu na faixa etária de 18 e 24 anos, com uma incidência de 1,17 (Stephens et al., 1995). A taxa de letalidade, segundo o *Centers for Disease Control* é de 13% para a doença meningocócica, cujo agente foi isolado do LCR (*Centers for Disease Control*, 1997) e, por Sigurdardóttir & cols., 16,2% (Sigurdardóttir et al., 1994), enquanto que outros observaram taxas mais baixas, como Schuchat & cols., 3,2% (Schuchat et al., 1997) e Dagan & cols., 5,9% (Dagan et al., 1994). Em matéria de prevenção, existem vacinas de comprovada eficácia, contra os sorotipos A e C, variando em torno de 85 a 100% em crianças acima de 4 anos de idade e adultos, sendo usadas para o controle de epidemias. A duração de sua imunização, após a 1ª dose, diminui muito nos 3 primeiros anos. Um estudo realizado em crianças menores de 4 anos com a vacina para o sorogrupo A, observou um decréscimo, de mais de 90% no 1º ano, para menos de 10%, no

3º ano. Nos maiores de 4 anos, a eficácia foi de 67%, depois de transcorrido o mesmo período (*Centers for Disease Control, 1997*). Os sorogrupos W 135 e Y também têm uma vacina para adultos e crianças maiores de 2 anos de idade, mas sem comprovação suficiente, quanto à sua proteção (*Centers for Disease Control, 1997*). Grande parte da literatura mundial relata não existir vacina para o sorogrupo B (*Berg et al., 1996; Dagan et al., 1994; Donald et al., 1996; Ebrahim, 1997; Richardson, 1996; Segreti, 1996*), entretanto, existe uma, produzida por Cuba, a qual teve a oportunidade de ser testada aqui no Brasil, no Rio de Janeiro, encontrando-se, uma eficácia em torno de 82% para as crianças de 4 anos ou mais (*Noronha, 1993*). A proteção média porém, foi de 58%; no entanto, observou-se um decréscimo da eficácia após os primeiros 6 meses (*Noronha, 1993*), e segundo Barroso, não houve queda na incidência da doença meningocócica, ou deslocamento da faixa etária nos anos seguintes (*Barroso, 1994*).

#### *iv) Meningites Bacterianas menos freqüentes (MBmf):*

Apesar da considerável importância dos patógenos acima, tanto pela freqüência de alguns, quanto pela gravidade de outros, para as meningites bacterianas, outros agentes, os quais se apresentam em números relativamente menores, são também de relevância epidemiológica. Dentre estes, encontra-se a *Escherichia coli*, que juntamente com o *Streptococcus  $\beta$  hemolítico grupo B*, disputam a liderança como causa de meningites bacterianas em neonatos. Na África do Sul, o *Streptococcus  $\beta$  hemolítico grupo B*, foi responsável por 27,9% de todos os casos de meningites em crianças, com até 28 dias de nascidas, seguido pela *Escherichia coli* com 17,8% (*Donald et al., 1996*); nos Estados Unidos *Schuchat et al* também encontraram uma predominância de *Streptococcus  $\beta$  hemolítico grupo B*, com uma taxa de letalidade de 7% (*Schuchat et al., 1997*).

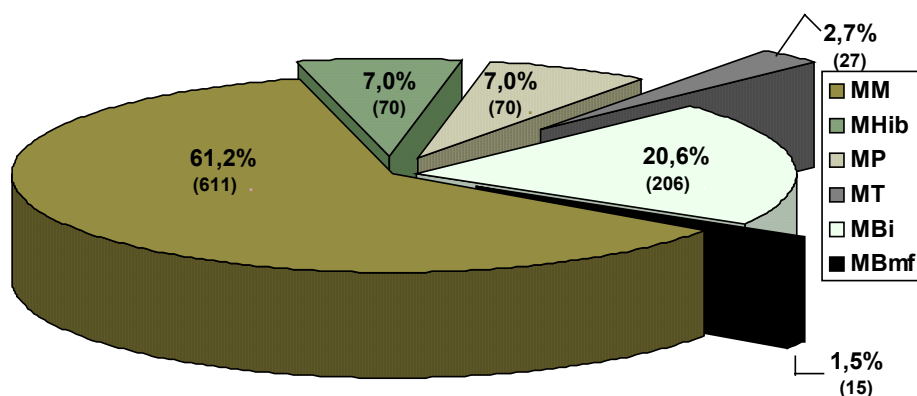
Além destas, muitas outras bactérias são capazes de produzir meningites, como, por exemplo, a *Listeria monocytogenes*, encontrada como a 4ª maior causa de meningite bacteriana, nos Estados Unidos, com uma taxa de incidência de 0,2/100.000 (*Schuchat et al., 1997*), *Treponema pallidum*, *Borrelia sp.*, *Streptococcus sp.*, *Nocardia sp.*, dentre outras.

## 1.2. Meningites Bacterianas no IEISS - 1996:

No ano de 1996, no IEISS, das meningites bacterianas, o maior percentual, correspondendo quase a mais da metade de todas elas, coube à MM, seguida das meningites bacterianas indeterminadas (MBi)(Gráfico 4).

Cabe ressaltar que, dentre as duas maiores categorias destes casos de meningite, estão os casos com diagnóstico de presunção, como aqueles pacientes com características clínicas de MM, na qual não se encontrou agente etiológico, e, aqueles casos em que a clínica não foi muito esclarecedora quanto ao agente etiológico, mas nos quais havia características de meningite bacteriana.

Gráfico 4: Casos de Meningite Bacteriana Diagnosticadas no IEISS - Rio de Janeiro - 1996.



Fonte: Unidade de Vigilância Epidemiológica do IEISS.

## 2. MENINGITES VIRAIS:

As meningites virais são meningites a LCR claro e, por isso mesmo, consideradas integrantes do grupo das meningites assépticas ou linfocitárias. Seus agentes etiológicos são extremamente, variados, dentre os quais se destacam principalmente os enterovírus e o vírus da caxumba, pela freqüência com que se apresentam e o herpesvírus, mormente, pela gravidade da doença que produzem. A predominância de um destes vírus, em determinada população, está na dependência de diversos fatores, os quais incluem condições climáticas, geografia, exposição a animais, dentre outros.

## 2.1. Tipos de Meningites Virais:

### *i) Meningites por Enterovírus (ME):*

Os enterovírus são encontrados em todo o mundo (Zeichhardt, 1992), tendo, no homem, o seu único reservatório (Cherry, 1994; Zeichhardt, 1992). Devido a seu tipo de transmissão, a qual se dá pelas vias oral-fecal e, possivelmente, respiratória, são mais encontrados em crianças, com possibilidades de isolamento inversa à idade (Cherry, 1994). Podem apresentar-se na forma epidêmica, ou em casos esporádicos (Alexander et al., 1993; Alexander et al., 1994; Ashwell et al., 1996; Berlin et al., 1993; Centers for Disease Control, 1997; Druyts-Voets et al., 1993; Gallacher et al., 1993; Mori et al., 1995; Rice et al., 1995). Nas regiões temperadas, apresenta maior incidência no verão e início de primavera (Cherry, 1994; Rotbart, 1995; Zeichhardt, 1992); porém, em países tropicais, como o Brasil, que não apresentam estações bem definidas, não se evidenciou ainda qualquer padrão sazonal (Cherry, 1994; Zeichhardt, 1992).

Com o advento da vacina contra a poliomielite e, conseqüente erradicação do Poliovírus de vários países, além da introdução da vacina contra caxumba na rotina, os Enterovírus não pólio (Enp) vêm adquirindo importância crescente na causação de meningites assépticas, sendo encontrados entre 80 e 92% dos isolamentos virais efetuados, em casos de meningite (Berlin et al., 1993; Cherry, 1994; Rotbart, 1995).

### *ii) Meningites por Herpes Simplex Vírus tipos 1 e 2 (MHSV):*

Os *Herpes simplex vírus* (HSV) são vírus cosmopolitas de altíssima prevalência. Estima-se que em todo o mundo, aproximadamente, 60 a 80% das pessoas sejam soropositivas para o HSV<sub>1</sub>, 10 a 20%, para o HSV<sub>2</sub> (Andersen, 1992), e, mais de 90% da população, na faixa etária dos 40 anos, tenha anticorpos para os HSV<sub>1,2</sub> (Aurelian, 1992); entretanto, na maioria destes casos, cerca de 85%, a infecção é sub clínica (Aurelian, 1992; Phillips, 1994). Quando, porém, a infecção primária é sintomática, ela tende a ser mais grave do que as infecções recorrentes, as quais são, na maioria das vezes, decorrentes de estresse emocional.



A sua transmissão se dá, maiormente, por contato direto com as lesões infectadas, podendo, também, ocorrer através de secreções que contenham o vírus. Apresenta distribuição regular durante todo o ano, e estima-se que, no mundo, ocorram, anualmente, 2 a 20 milhões de casos novos (Aurelian, 1992).

As infecções do SNC são raras em adultos, porém, existem relatos de meningite devido a *HSV<sub>2</sub>*, mesmo na ausência de lesões genitais. A meningite herpética, se apresenta, na maioria das vezes, como uma enfermidade auto limitada, com bom prognóstico, sem descrição de seqüelas neurológicas permanentes; entretanto, na ocorrência de complicações, por propagação desta a outras áreas do SNC, se apresenta com uma evolução mais grave, tanto em termos de seqüelas, como na causação de morte. É interessante ressaltar que a meningite de Mollaret, síndrome caracterizada por episódios sucessivos de meningite viral, de caráter benigno, até há pouco tempo, tida como de causa desconhecida, tem sido, em estudos recentes, associada com o *HSV<sub>2</sub>* (Bachmeyer et al., 1996).

### *iii) Meningite pelo vírus da Caxumba (VC):*

A caxumba é uma doença ubíqua, endêmica em quase todas as populações urbanas (Fuccilo & Server, 1992; Phillips, 1994), com tendência a apresentar-se, também, na forma epidêmica (Phillips, 1994). Em alguns países, exibe uma distribuição sazonal, com ocorrência de picos, no inverno e primavera (Phillips, 1994). Confere imunidade, quase sempre permanente, tanto através da infecção clínica manifesta, como da assintomática (Phillips, 1994), o que resulta em uma estimativa de que, entre 80 a 90%, da população adulta já teve infecção prévia (Fuccilo & Server, 1992) sendo, portanto, imune a este vírus.

O vírus da caxumba é o agente etiológico mais freqüente na causação de meningites virais. Esta afirmação é verdadeira, para aqueles países, onde a vacina contra caxumba ainda não foi introduzida na rotina (Phillips, 1994). Um aspecto importante, são os casos de meningite, por caxumba, decorrentes da vacinação, com um risco sugerido, na Inglaterra, de 1/4.000 doses de vacina (Miller et al., 1993) e, na França, entre 1/18.000 e 1/67.200 doses (Rebiere & Galy-Eyraud, 1995).

Meningite é uma complicação que se apresenta em 5 a 10% dos casos (Fuccilo & Server, 1992), sendo muito mais freqüentes em maiores de 15 anos. Como as demais meningites virais, geralmente tem o curso extremamente brando; porém, muito raramente, quando complicadas, podem apresentar uma maior gravidade, com letalidade de cerca de 2% (Phillips, 1994). Uma das suas principais seqüelas é a surdez, para sons altos, vista em 1 a 5% dos pacientes (Cavalcanti, 1994) .

*iv) Meningites por outros vírus:*

Outros vírus, além destes, têm potencial para causar meningite, sendo alguns de grande importância epidemiológica, como os *Cytomegalovirus*, principalmente depois da pandemia de AIDS, o *Epstein-Barr vírus* e o vírus da *Corymeningitis linfocitária*, dentre outros.

### **3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS MENINGITES:**

As manifestações clínicas mais importantes nas meningites agudas e que aparecem com maior freqüência, incluem febre, vômito e rigidez de nuca; entretanto, a apresentação clínica pode variar com a ausência de alguns destes, ou o acréscimo de outros sinais e sintomas, quais sejam a cefaléia, fotofobia, alterações da consciência, convulsões, dentre outros.

O início da meningite aguda pode variar em dependência do agente etiológico envolvido. Assim, é possível observar manifestações rapidamente progressivas de choque, púrpura e grave redução do nível de consciência, levando a um quadro clínico dramático, como em alguns casos de MM, ou ter uma evolução mais lenta, sem achados sistêmicos significativos e precedida por vários dias de uma leve sintomatologia generalizada, como sintomas respiratórios superiores ou gastrintestinais, como acontece em grande parte das Mhib e na maioria das meningites virais.

Os denominados “*sinais meníngeos*”, secundários à compressão dos nervos raquidianos, na sua emergência da medula, manifestam-se na exploração clínica, em 3 sinais, quais sejam, a rigidez de nuca e os sinais de Kerning e Brudzinski, assim como todas as suas variantes. Destes sinais, o que é evidenciado, mais amiúde, é a rigidez de nuca, sendo encontrada por

**Sigurdardóttir & cols. em 82% dos casos de meningite bacteriana (Sigurdardóttir et al., 1994). Em determinadas ocasiões apresenta-se contratura muscular dorsal em grau máximo, constituindo o opistótono. Em crianças menores, sobretudo em lactentes, estes sinais quase não ocorrem.**

**O aumento da pressão intracraniana manifesta-se por alterações da consciência, cefaléia holocraniana, vômitos, fotofobia, sinais neurológicos localizados e, dependendo da gravidade, descerebração, coma ou sinais de herniação.**

**Em algumas meningites pode-se encontrar manifestações clínicas não relacionadas diretamente com o SNC; é o caso das lesões exantemáticas petequial-purpúricas encontradas em 10% dos casos de meningite bacteriana (Kliegman & Feigin, 1994), dos quais 80% correspondem às MM (Sigurdardóttir et al., 1994), e algumas meningites por Enp (Kliegman et al., 1994). Outros sinais cutâneos também podem ser observados, dependendo do agente etiológico envolvido, como exantemas maculosos ou máculo-papulosos, nas infecções por Enterovírus, ou lesões vesiculares, como nos HSV e *Varicella-zoster*.**

**As convulsões focais ou generalizadas, causadas por lesões no cérebro, anormalidades eletrolíticas ou infarto, são observadas em muitas meningites bacterianas, e também têm sido encontradas em numerosos casos de meningite viral; estas podem apresentar-se nos primeiros dias da doença, ou mais tardiamente, sendo que, as associadas a um difícil controle farmacológico, são de prognóstico reservado.**

**Cabe ressaltar que este quadro clínico se apresenta de modo bastante diverso em neonatos, até um ano de idade, e idosos, podendo ser bastante inespecífico. Nas crianças, menores de um ano, os sinais clássicos de meningite podem estar ausentes, podendo ocorrer instabilidade térmica, choro agudo ou gemido, irritabilidade, recusa alimentar e fontanela abaulada; vômito e diarreia são mais raros e nos casos mais graves se pode observar manifestações neurológicas, tais como, letargia ou comprometimento de nervos cranianos, dentre outras (Daoud et al., 1996).**

**Um percentual dos pacientes com meningites, tanto bacteriana, como viral, apresenta déficit neurológicos focais ocasionados por comprometimento dos tecidos nervosos. Além disso, outras áreas do SNC**

podem também estar comprometidas durante o transcurso da infecção, devido à propagação desta, expressando-se através de outros sinais neurológicos.

#### **4. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS do LCR NAS MENINGITES:**

##### **4.1. Caraterística do LCR nas Meningites Bacterianas:**

Geralmente o LCR, nas meningites bacterianas, apresenta uma pleocitose elevada, acima de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de polimorfonucleares (PMN), podendo apresentar, no entanto, no início da doença, predomínio de monócitos (MN). Exceção a esta regra são as meningites bacterianas que fazem parte do grupo de meningites a liquor claro, como as tuberculosa e leptospirótica. O número de leucócitos também pode estar reduzido em, aproximadamente, 20% dos casos, com número inferior a 250 células/mm<sup>3</sup>. Quando o número de células é muito baixo, o prognóstico tende a ser nebuloso (*Kliegman & Feigin, 1994; Segreti & Harris, 1996*). O nível de proteína, geralmente, está elevado e o de Glicose, baixo. É interessante chamar a atenção para o fato de que o LCR normal do recém nascido, até os 3 meses de idade, denota um padrão diferente das demais idades, exibindo uma discreta pleocitose, com variação de 2 a 20 células/mm<sup>3</sup>, e o nível de concentração de proteína mais elevado que no adulto; a glicose, mantém os mesmos padrões das demais faixas etárias.

Além destes parâmetros para avaliação da meningite bacteriana, o LCR também se presta a exames para a identificação do agente responsável: a cultura, ainda que demorada, é considerada o padrão ouro, devido às suas altas sensibilidade e especificidade; o Gram, exame essencial, principalmente, pela sua rapidez, apresenta uma sensibilidade entre 40-60% e uma especificidade maior que 90%; o látex, exame simples e rápido, tem uma sensibilidade que varia, de 50 a 100%, com uma elevada especificidade (*Segreti & Harris, 1996*). Além destes exames, existem outros, como, a contra-imunoeletroferese (CIE), e, mais recentemente, o PCR. No IEISS, utiliza-se o Gram, a cultura, o látex e, em alguns casos, a CIE; entretanto, muitos deles ainda permanecem sem identificação. Concorrendo para isto, encontram-se, provavelmente, aqueles casos com

antibioticoterapia prévia, iniciada antes do atendimento nesta unidade de referência, bem como, aqueles outros, em quem a punção é contra indicada, devido à gravidade do quadro clínico, apresentado pelo paciente, no momento de admissão.

#### **4.2. Características do LCR nas Meningites Virais:**

O LCR nas meningites virais, geralmente, tem o aspecto claro, e, na maioria das vezes, tem um número inferior a 1.000 cél/mm<sup>3</sup>, com predomínio de MN, apesar de poder exibir um percentual mais elevado de PMN logo no início da doença (*Kliegman et al., 1994*); a proteína é normal ou ligeiramente elevada, enquanto que, a glicose, se mantém dentro dos níveis da normalidade (*Cherry, 1994*). Este quadro, porém, é passível de variações; nas infecções por HSV, por exemplo, a predominância se dá em torno 50 a 800 cél/mm<sup>3</sup>, podendo, entretanto, variar de 0 a 2.500; a proteína, geralmente, é um pouco elevada, até, 100 mg/dl e a glicose, normal no início, pode sofrer uma posterior diminuição (*Diament, 1991*). A quantidade de células, na meningite pelo vírus da caxumba, é controversa; segundo Phillips et al., geralmente apresenta menos de 500 células/mm<sup>3</sup>, embora, às vezes, exceda as 2.000 (*Phillips, 1994*); porém, segundo Diament, pode chegar até 6.000 (*Diament, 1991*).

Infelizmente, as técnicas mais específicas e sensíveis, usadas para identificação viral, são caras, e precisam de laboratórios especializados. Razão pela qual, os estudos na América Latina são escassos, de pequena abrangência e, geralmente, direcionados à detecção de apenas um agente viral determinado (*Bedoya, 1998*).

### **5. PROGNÓSTICO DAS MENINGITES:**

#### **5.1. Prognóstico das Meningites Bacterianas:**

O curso das meningites bacterianas manifesta-se de forma instável, podendo se apresentar desde relativamente branda, até extremamente grave. A sua gravidade está diretamente relacionada à idade do paciente, bem como, ao agente etiológico envolvido; pacientes em extremos de idade,

menores de 1 ano ou acima de 60 anos, são mais propensos às complicações, seqüelas neurológicas, ou mesmo, o óbito (*Daoud et al., 1996; Gomes et al., 1996; Sigurdardóttir, 1994*). Quanto ao impacto do agente etiológico sobre a gravidade da doença, a MM pode evoluir, em poucas horas, para a morte, ou deixar significativas seqüelas. Fato este, que justifica plenamente a preocupação da população em relação ao agente patogênico desta enfermidade, principalmente, quando se leva em conta o seu potencial epidêmico. Entretanto, quando analisado em relação ao Sp e Hib, a Nm pode ser o agente menos associado às seqüelas e mortalidade, como observado no estudo realizado por Gomes e cols. (*Gomes, 1996*), enquanto que, vários outros estudos têm evidenciado o Sp como o agente etiológico que mais produz seqüelas, complicações e óbitos (*Gomes, 1996; Sigurdardóttir et al, 1994*).

## 5.2. Prognóstico das Meningites Virais:

As meningites virais se caracterizam, principalmente, pelo curso clínico brando evidente, sem apresentar qualquer sinal de envolvimento do parênquima cerebral, ou do cordão espinhal (*Rotbart, 1995*), além da evolução, espontânea, para cura. Algumas vezes, porém, podem apresentar quadros mais graves, com prognóstico sombrio, estando, as suas manifestações clínicas, tanto relacionadas à idade do paciente, quanto ao agente etiológico envolvido, ou ao estado de imunocompetência do paciente, podendo alguns, permanecerem com seqüelas, como, perda da memória, anosmia, disfagia, alteração da personalidade, hemiparesia, ataxia, crises convulsivas e coriorretinites, dentre outras; além de, uma psicose, caracterizada por perda de memória e alteração da personalidade (*Diamant, 1991*).

### **III - METODOLOGIA:**

#### **1. TIPO DE ESTUDO:**

Este trabalho teve por base o modelo de estudo epidemiológico do tipo *descritivo: estudo de coorte retrospectivo*, com o objetivo de comparar a evolução clínica, bem como os desfechos: gravidade e letalidade das meningites bacterianas e virais agudas. A escolha deste modelo de estudo baseou-se na carência de estudos com relação às meningites virais, em nosso país e, portanto, à necessidade de caracterizá-las em relação à idade, sexo e apresentação clínica, além de avaliar o prognóstico destas meningites (*Miettinen, 1985*), para então, compará-las com as bacterianas. Para o seu desenvolvimento, houve o acompanhamento de todos casos de meningite ocorridos no IEISS no período de 11/11/96 a 10/06/97, através de prontuários e fichas ambulatoriais. Posteriormente, estes casos foram agrupados em 2 coortes, classificadas, de acordo com o agente etiológico encontrado, em bacteriana e viral.

O presente estudo contará com as seguintes variáveis resposta: gravidade, letalidade e tipo de meningite. A fim de comparar a evolução clínica das meningites, bacteriana e viral, cada uma das respectivas coortes foi subdividida em 3 estágios, independentes de sobrevida, de acordo com uma adaptação dos critérios estabelecidos pelo Conselho Médico Britânico de Pesquisa (*Medical Research Council, 1948*).

#### **ESTÁGIOS DE GRAVIDADE:**

**Estágio I - Constituído dos pacientes que, durante todo o curso da doença, se mantiveram orientados, sem alterações da consciência e sem déficit neurológicos focais;**

**Estágio II - Constituído dos pacientes que apresentaram, durante o curso clínico da meningite, alterações da consciência e da conduta, tais como sonolência, irritabilidade, obnubilação, delírio, alucinação, bradpsiquia, distúrbio de personalidade e confusão mental, ou déficit neurológicos focais;**

**Estágio III - Constituído dos pacientes que, em algum momento, no decorrer da doença, apresentaram torpor ou coma.**

## **2. OBJETIVOS:**

### **2.1. OBJETIVO GERAL:**

**Descrever as características clínicas e epidemiológicas, bem como a gravidade e letalidade das meningites bacteriana e viral agudas, ocorridas no IEISS durante o período de 7 meses, de 11 de novembro de 1996 a 10 de junho de 1997, comparando-as entre si.**

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- i) Determinar os fatores de risco associados com a gravidade das meningites bacteriana e viral agudas, comparando-os entre si.**
- ii) Determinar o perfil da apresentação clínica, gravidade e letalidade da meningite bacteriana aguda em relação à viral.**
- iii) Estimar a gravidade clínica e letalidade das meningites bacteriana e viral, por agente etiológico específico.**
- iv) Estabelecer a validade e confiabilidade do diagnóstico exclusivamente clínico, na presunção diagnóstica da meningite viral aguda.**



- v) **Caracterizar os achados clínicos e laboratoriais em líquidos de pacientes com meningites bacteriana e viral agudas, comparando os resultados encontrados.**

### **3. POPULAÇÃO DE ESTUDO:**

**Tomaram parte deste estudo, todos os casos de meningite ocorridos no IEISS no referido período, tendo sido agrupados como se segue:**

- i) Coorte de Meningite bacteriana;**
- ii) Coorte de meningite viral.**

**i) Coorte de meningite bacteriana:**

**Nesta coorte foram incluídos todos os casos que tiveram os agentes etiológicos bacterianos identificados através de:**

- Bacterioscopia do LCR, realizada no Laboratório para Diagnóstico de Meningite do IEISS (LCNN/IEISS - RJ);**
- Cultura do LCR ou do sangue, realizada pelo LCNN/IEISS;**
  - Prova do látex do LCR, realizada no LCNN/IEISS;**
- Prova da Contra-imunoelectroforese (CIE) do LCR, realizada pelo Laboratório Central (LACEN - RJ).**

**ii) Coorte de meningite viral:**

**Tomaram parte desta coorte todos aqueles casos que, sendo negativos para bactérias nos exames laboratoriais rotineiros, tiveram seus agentes etiológicos virais identificados através de:**

- Cultura Celular do LCR para vírus, realizada no LVC/IOC/FIOCRUZ - RJ;**
- Polimerase chain reaction (PCR) e (RT-PCR), realizada LVC/IOC/FIOCRUZ- RJ.**

Cabe a ressalva que, para estes exames, o LVC/IOC/FIOCRUZ, selecionou todos aqueles casos em que o número de leucócitos no LCR variou de 5 a 1.000 cél/mm<sup>3</sup>.

Foram excluídos, do presente estudo, todos os pacientes transferidos do IEISS no decorrer da doença. O grupo de pacientes que foi excluído constou de 5 casos, dos quais 4 eram indeterminados e 1 era meningite pneumocócica, sendo que, 3 (60%) se mantiveram, até o momento da transferência, no estágio I, 1(20%), no estágio II e 1(20%), no estágio III. Também foram excluídos 4 casos de meningite tuberculosa com comprovação laboratorial, através de cultura, em 3 deles e, através de biópsia de gânglio, em apenas 1; vinte e cinco por cento (1) destes casos, se fizessem parte do atual estudo, seriam integrantes do estágio III contra 3 (75%), do estágio II.

Ainda foram excluídos todos os pacientes portadores de MV ou MB com agentes etiológicos identificados e que não foram internados no IEISS, além daqueles com apresentação clínica muito grave e que não puderam ser submetidos à punção lombar, vindo a morrer posteriormente ou aqueles casos em que o paciente já chegou morto ao hospital. Entretanto, alguns destes pacientes foram submetidos a punção *pós-mortem*.

#### **4. ANÁLISE DOS DADOS:**

Utilizando a classificação dos indivíduos em estágios de gravidade eles foram novamente classificados, visando as análises bivariada e multivariada, com intenção de avaliar os determinantes para esta gravidade, bem como esta variável como determinante para a letalidade, sendo dicotomizada em:

**LEVE A MODERADA** - para aqueles pacientes que, durante todo o curso clínico se mantiveram nos estágios I e II;

**GRAVE** - para aqueles pacientes que, em algum momento, no decorrer da doença, se enquadraram no estágio III.

Com relação a outra variável resposta, letalidade, trabalhou-se com a mesma dicotomizada em: cura e óbito. Já o tipo de meningite foi

dicotomizado, de acordo com o agente etiológico encontrado no LCR, em bacteriana e viral.

As variáveis de exposição que foram avaliadas com relação à gravidade foram: Idade e agente etiológico, duração da doença, febre, cefaléia, vômito, presença de hipertensão durante a evolução clínica, sinais inespecíficos, manifestações cutâneas, doenças imediatamente anteriores à meningite, sinais meníngeos, número de leucócitos no liquor, predominância de polimorfos ou monócitos e níveis de proteína e glicose. Com relação à letalidade, além destas, também foram avaliados movimentos involuntários, alterações de tônus muscular, alterações de fontanela, opistótono, plegias, paresias, parestesias, hidrocefalia, ventriculite, decorticação, descerebração, além daquelas variáveis que constituíram a base da classificação das meningites quanto à gravidade, como alterações de consciência e de pares cranianos. Já para a variável tipo de meningite, todas estas variáveis acima citadas foram tomadas como variáveis de exposição.

A medida de associação utilizada foi o Risco Relativo. A fim de comparar gravidade e letalidade das meningites bacteriana e viral, usou-se o teste de duas proporções, através do  $\chi^2$  (Kleinbaun et al., 1982; Miettinen, 1985; Milton & Tsokos, 1983; Rothman, 1987; Selvin, 1996) e, para o ajuste univariado do risco relativo e seus intervalos de confiança, o método de Mantel-Haenszel (Kleinbaun et al., 1982; Miettinen, 1985; Rothman, 1987). Para comparar as médias de variáveis contínuas, que não apresentaram uma distribuição aproximadamente normal, usou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (Milton & Tsokos, 1983), enquanto, o coeficiente Kappa foi utilizado para comparar a concordância entre os exames realizados (Keisey et al., 1986). O critério de significância adotado foi de 0,05, com intervalos de confiança, pelo método de Cornfield, de 95%.

A análise multivariada foi realizada através do método da Regressão logística. Para esta análise, na ausência de uma variável de exposição principal, trabalhou-se com todas aquelas, identificadas como mais importantes nas análises uni e bivariada, além daquelas com plausibilidade biológica já constatada, e estimou-se o risco relativo dos preditores, das gravidade e letalidade, bem como das meningites bacteriana e viral, através

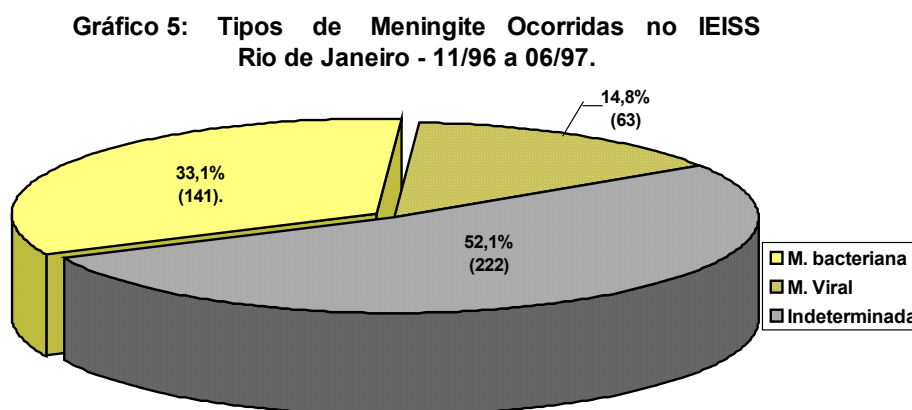
da odds ratio (Kleinbaun, 1994; Miettinen, 1985; Selvin, 1996). Os parâmetros dos modelos foram estimados através do Método da Máxima Verossimilhança (Kleinbaun, 1994), e, como preconizado por Miettinen para estudos descritivos, partiu-se de um modelo saturado, porém, sem interações, as quais foram avaliadas posteriormente, no modelo reduzido (Miettinen, 1985). Os critérios utilizados para a retenção de variáveis no modelo final foram, além da significância estatística, a plausibilidade biológica, e a magnitude da associação encontrada (Miettinen, 1985). O diagnóstico do ajuste, foi realizado através das medidas de “Goodness of Fit” (Hosmer & Lemeshow, 1989).

Aliado ao ajuste pela regressão logística, também procedeu-se ao ajuste pela função GAM (*Modelos Aditivos Generalizados*), com a variável não paramétrica, idade. Este modelo tem a vantagem de apresentar uma maior flexibilidade e, conseqüentemente, mostrar de modo mais claro a contribuição desta variável independente para os desfechos em estudo (Hastie & Tibshirane, 1990).

## IV - RESULTADOS ENCONTRADOS:

### 1. CARACTERÍSTICAS DO CONJUNTO:

Do total de 426 casos de meningites, dentre bacterianas e virais, cujos pacientes foram internados no IEISS, 204 (47,9%) tiveram seus agentes etiológicos identificados, permanecendo 222 (52,1%), como indeterminados (Gráfico 5).



Fonte: Laboratório para diagnóstico das meningites do IEISS e Laboratório de Virologia Comparada do IOC / FIOCRUZ.

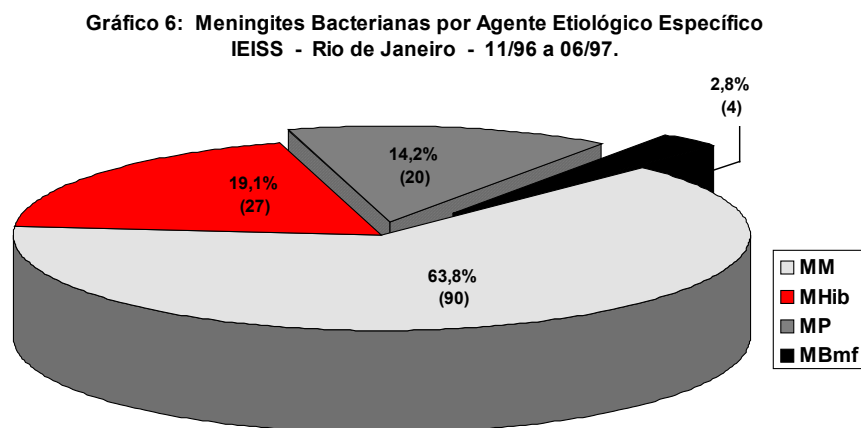
Dentre o total de meningites identificadas, o sexo masculino teve a maior frequência relativa, 61,3% (125 casos), gerando uma razão de sexo de 1,6:1.

De um modo geral, as meningites, tiveram uma distribuição mais ou menos equitativa, em todas as faixas etárias previamente definidas, ressaltando porém, que 74% dos casos ocorreram em menores de 15 anos. Não foram encontradas diferenças entre as médias de idade dos tipos de meningite em estudo,  $P_{valor} = 0,16$ . As características clínicas, neurológicas, do LCR e prognóstico, serão relatadas individualmente.

#### 1.1. Características da Coorte de Meningite Bacteriana:

Cento e quatro pacientes tiveram diagnóstico definitivo de meningite bacteriana, tendo sido identificados os respectivos agentes etiológicos em liquor, havendo o predomínio acentuado de MM, em relação às demais, seguida da M<sub>Hib</sub> e da MP; em menor proporção, foram

encontrados casos de MBmf, com apenas 1 (0,7%) caso de cada, quais sejam, *Salmonella sp.*, *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus β hemolítico* e *Pseudomonas* (Gráfico 6).



Fonte: Laboratório para diagnóstico das meningites do IEISS.

#### 1.1.1. Distribuição Geográfica:

A população deste estudo foi constituída por residentes da região metropolitana do Rio de Janeiro, principalmente dos bairros mais carentes, região suburbana, e municípios da periferia (Tabela 1). Quanto à distribuição dentro do município do Rio de Janeiro, os maiores percentuais estiveram concentrados nos bairros de Campo Grande, com 8 casos (10,8%), Bangú, 7 casos (9,5%), Santa Cruz, 5 casos (6,8%) e Jacarepaguá, 3 casos (4,1%).

#### 1.1.2. Distribuição Segundo Faixa Etária:

A idade dos pacientes, portadores de meningite bacteriana, teve uma ampla variação, desde meses até mais de 60 anos, tendo sido encontrada a presença de diferenças estatisticamente significativas, entre as médias dos seus diferentes subtipos ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ). Ao testar-se entretanto, as médias das idades destes, aos pares, observou-se significância estatística apenas entre MM e MHib ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ), MM e MBmf ( $P_{\text{valor}} = 0,03$ ) e MHib e MP ( $P_{\text{valor}} = 0,02$ ).

Justificando esta diferença encontrada entre as médias, observou-se que a MHib, foi a que apresentou a menor variação entre as idades, seguida

das MBmf, da MM e, finalmente, da MP, a qual apresentou as media, mediana e desvio padrão, bem superiores às demais (Gráfico 7 e Tabela 2). A MM, por ser a presença de maior peso nesta coorte, foi a que teve o padrão de distribuição mais próximo ao da coorte bacteriana, como um todo.

É de apropriada referência, o fato de que, constatando-se que 74,5% desta coorte era formada por crianças e jovens menores de 15 anos, a divisão por faixa etária se deu de modo a garantir um número de pacientes aproximadamente equitativo entre as diversas categorias estabelecidas, quais sejam, menores de 1 ano, 1 a 4, 5 a 14 e 15 anos ou mais. Segundo esta classificação, nos menores de 1 ano, a maior proporção encontrada foi de MHib (45,5%), enquanto que nas demais idades, foi de MM, sendo de 74,4% no grupo de 1 a 4, 86,2%, no de 5 a 14 e de 66,7% no de 15 anos ou mais (Tabela 3). Convém ressaltar que do total de MM, 17,5% (8) tinham entre 15 e 30 anos, 6,7% (6), de 30 a 50 e 2,2% (2), acima de 50, enquanto que, 35% (7) dos portadores de MP tinham entre 30 e 50, e 10% (2) acima de 50 anos. Outro dado interessante é que 63,8% (90) dos pacientes desta coorte, tinham entre 0 e 7 anos.

Gráfico 7: Meningite Bacteriana: Idade X Agente Etiológico

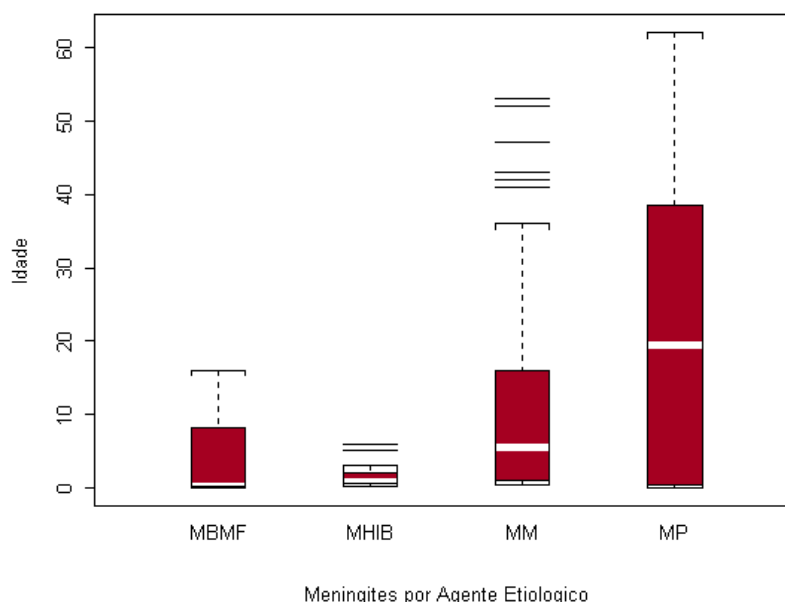


Tabela 1: Distribuição Geográfica das Meningites Bacterianas Segundo Agente Etiológico e Município de Residência - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite

Municípios	MM	MHib	MP	MBmf	Total
R.J. <sup>a</sup>	46(51,1%)	12(44,4%)	15(75%)	1(25%)	74(52,5%)
N.Iguaçu	9(10%)	2(7,4%)	-	-	11(7,8%)
D.Caxias	7(7,8%)	2(7,4%)	1(5%)	-	10(7,1%)
B.Roxo	7(7,8%)	-	-	-	7(5%)
Outros <sup>b</sup>	21(23,3%)	11(40,7%)	4(20%)	3(75%)	39(27,6%)
<b>Total</b>	<b>90(100%)</b>	<b>27(100%)</b>	<b>20(100%)</b>	<b>4(100%)</b>	<b>141(100%)</b>

<sup>a</sup> Bairros do Rio de Janeiro: Acari, Anchieta, Andaraí, Bangú, Benfica, Bonsucesso, Botafogo, Brás de Pina, Bento Ribeiro, Catumbi, Campo Grande, Centro, Colégio, Del Castilho, Deodoro, Engenho Novo, Galeão, Guadalupe, Honório Gurgel, Inhaúma, Ipanema, Jacarepaguá, Jacarezinho, Mangueira, Méier, Paciência, Pavuna, Pechinca, Pedra de Guaratiba, Pilares, Padre Miguel, Praça Seca, Ramos, Rocinha, Santíssimo, Sepetiba, Santa Cruz, Valqueire, Vila Cosmos, Vigário Geral, Vila Isabel, Vaz Lobo e Vila da penha.

<sup>b</sup> Outros municípios: Cassimiro de Abreu, Cabo Frio, Cachoeira de Macacú, Guapimirim, Itaboraí, Itaguaí, Japeri, Magé, Mangaratiba, Nilópolis, Niterói, Pracambi, Queimados, Rio Bonito, Saquarema, São João do Meriti e Tanguai.

**Tabela 2: Dados Estatísticos Sobre as Idades dos Pacientes com Meningites Bacterianas Segundo Agente Etiológico Específico IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.**

Tipos de Meningite	Dados Estatísticos			
	Amplitude de variação	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$
MM	3m - 53a	10,9a	5,5a	12,8a
MHib	2m - 6a	1,4a	9,6m	1,4a
MP	1m - 62a	21,8a	19,5a	21,2a
MBmf	1m - 16a	4,1a	2,4m	7,9a
<b>Total</b>	<b>1m - 62<sup>a</sup></b>	<b>10,4a</b>	<b>4,4a</b>	<b>14,2</b>

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu$  = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

**Tabela 3: Tipos De Meningite Bacteriana por Grupo Etário - IEISS Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.**

Idades	Tipos De Meningite				
	MM	MHib	MP	MBmf	Total
< 1 ano	9(10%)	15(55,6%)	6(30%)	3(75%)	33(23,4%)
1 - 4	32(35,5%)	10(37%)	1(5%)	-	43(30,5%)
5 - 14	25(27,8%)	2(7,4%)	2(10%)	-	29(20,6%)
>= 15	24(26,7%)	-	11(55%)	1(25%)	36(25,5%)
<b>Total</b>	<b>90(100%)</b>	<b>27(100%)</b>	<b>20(100%)</b>	<b>4(100%)</b>	<b>141(100%)</b>

### 1.1.3. Distribuição segundo o gênero:

No contexto geral desta coorte, houve uma predominância do gênero masculino em relação ao feminino. Entretanto, quando analisado por agente



etiológico específico, verifica-se que a maior razão encontrada foi na MP. As MBmf, provavelmente em função do pequeno número, só tiveram representantes do sexo masculino (Tabela 4).

Em quase todos os grupos etários houve o predomínio do gênero masculino: nos menores de 1 ano, encontrou-se a maior razão, de 4,5:1; nos pacientes com 15 anos ou mais, 2,3:1; e no grupo de 5 a 14, de 1,9:1. A alta razão de sexo encontrada nos menores de 1 ano, é explicitada em função de que 1/3 dos pacientes, do gênero masculino, com MP está nesta faixa etária, bem como 60% daqueles com MHib e 75% com MBmf. A faixa etária de 1 a 4 anos, foi a exceção, com preponderância do gênero feminino, e uma razão de sexo de 1,4:1.

Tabela 4: Distribuição das Meningites Bacterianas por Agente Etiológico, Segundo o Sexo - IEISS Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Gênero		Razão de Sexo (M:F)
	Masc	Fem	
MM	47 (52.2%)	43 (47.8%)	1.1:1
MHib	20 (74.1%)	7 (25.9%)	2.9:1
MP	18 (90%)	2 (10%)	9.0:1
MBmf	4 (100%)	-	-
Total	89 (63.1%)	52 (36.9%)	1.7:1

#### 1.1.4. Distribuição Segundo Características Clínicas Neurológicas e Prognóstico:

##### i) Sinais e Sintomas Clínicos:

##### - Febre e Cefaléia:

Diversos sinais e sintomas foram encontrados durante a evolução da doença (Tabela 5). Destes, a febre foi o mais freqüente, não estando presente em apenas um caso de MBmf (*Pseudomonas*). Já a cefaléia, por se tratar de um sintoma, tende a apresentar uma sub citação, devido à difícil avaliação em crianças, o que explica a figuração de apenas 1 caso em pacientes com MHib e MBmf. Dos sintomas inespecíficos, a mialgia e a

artralgia, só ocorreram nos casos de MM e MP, enquanto que, a prostração e a anorexia, foram mais encontradas na MHib.

**- Manifestações Cutâneas:**

Das manifestações cutâneas ocorridas nos casos de MM, 95,2% (60) tiveram petéquias, enquanto que os 4,8% (3) restantes, apresentaram equimoses, vasculites ou rash-cutâneo. Os demais casos que exibiram manifestações cutâneas, foram de MP, 2 casos com vasculite e 2 com petéquias, e MHib, 2 com petéquias e 1 com sufusão hemorrágica. Os grupos etários que mais apresentaram manifestações cutâneas, foram o de 5 a 14 anos, com incidência de 72,4% (21), 1 a 4 anos, com 58,1% (25), de 15 anos ou mais, com 50% (18), contrastando com o grupo de menores de 1 ano, o qual teve uma incidência de apenas 18,2% (6).

**- Hipertensão:**

Também a hipertensão, em menor proporção, esteve presente, principalmente na MHib, onde 60% (3) dos casos ocorreram em menores de 1 ano, e o restante, no grupo de 1 a 4 anos. Tomando-se o conjunto de meningites bacterianas, o grupo etário onde teve maior incidência, foi no de 15 anos ou mais (11,1%) e, a menor, no de 5 a 14 anos (3,4%). Chama-se a atenção para o fato de que, dentre estes pacientes, não estão incluídos os casos de hipertensão prévia; apenas os picos hipertensivos apresentados durante a evolução da doença, o que torna relevante o fato de que 60% destes casos ocorreram em menores de 15 anos.

Tabela 5: Sinais e Sintomas Clínicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 10/06/97.

Sinais  
e

Tipos de Meningite

Sintomas	MM	MHib	MP	MBmf	TOTAL
Febre	90 (100%)	27 (100%)	20 (100%)	3 (75%)	140 (99,3%)
Cefaléia	49 (54,4%)	1 (3,7%)	12 (60%)	1 (25%)	63 (44,7%)
Vômito	72 (80%)	23 (82,5%)	13 (65%)	3 (75%)	111 (78,7%)
S. inesp. <sup>a</sup>	43 (47,8%)	16 (59,3%)	8 (40%)	2 (50%)	69 (48,9%)
M. Cutâneas <sup>b</sup>	63 (70%)	3 (11,1%)	4 (20%)	-	70 (49,6%)
Hipertensão	3 (3,3%)	5 (18,5%)	2 (10%)	-	10 (7,1%)

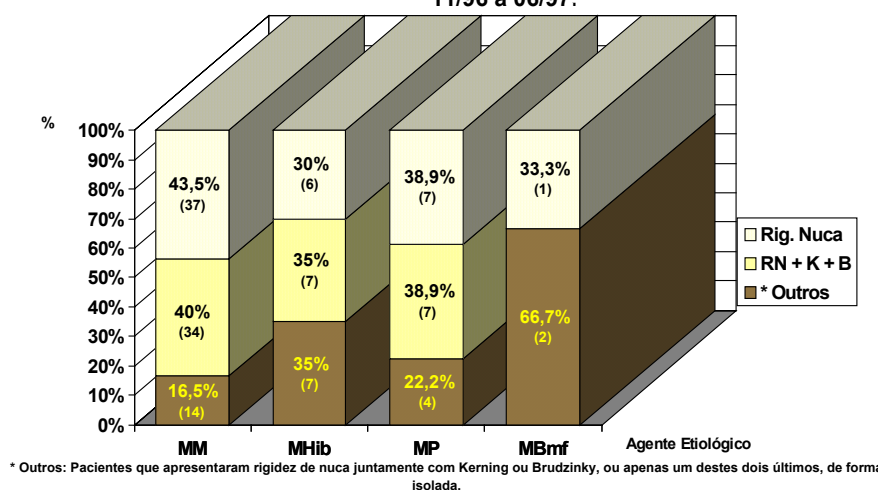
<sup>a</sup> Sinais inespecíficos: mialgia, artralgia, dor no corpo, prostração, anorexia e mal estar; <sup>b</sup> Manifestações Cutâneas

## ii) Alterações Neurológicas:

### - Sinais Meníngeos:

Uma gama de alterações neurológicas, (Tabela 6), foi vista nos pacientes portadores de meningite bacteriana; dentre estas, destacou-se a ocorrência dos sinais meníngeos. Com relação à faixa etária, verificou-se que os menores de 1 ano, tiveram a menor incidência, com 63,3% (21 casos), enquanto que, as demais idades exibiram uma incidência acima de 95%. Observando-se, individualmente, verificou-se que a grande maioria, 70,2%, ou apresentou apenas rigidez de nuca, ou teve a presença simultânea de rigidez de nuca, Kerning e Brudzinsky; a presença de um destes 2 últimos sinais, de forma isolada, foi mínima (Gráfico 8).

Gráfico 8: Sinais Meníngeos em Pacientes com Meningite Bacteriana Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro 11/96 a 06/97.



**- Alterações de Fontanela:**

Doze por cento (4) dos casos de meningite bacteriana, do grupo etário de menores de 1 ano, exibiram apenas fontanela tensa, contra 21,2% (7), com fontanela cheia ou abaulada e 36,4% (12), com ambas manifestações.

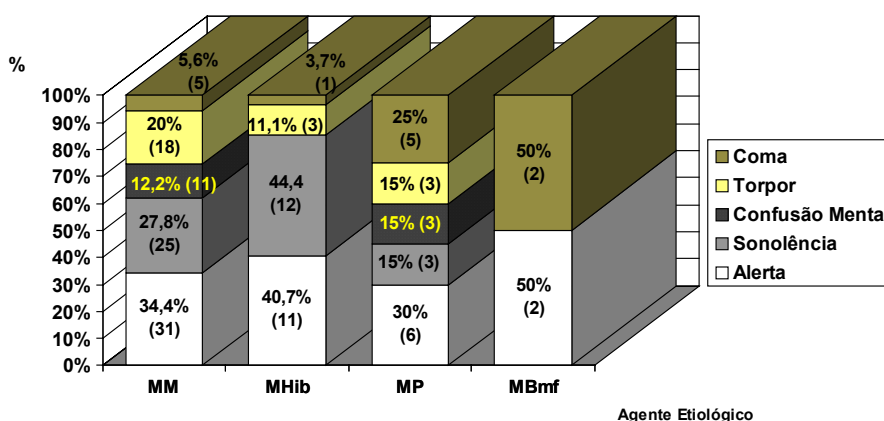
**- Movimentos Involuntários:**

Também a faixa etária de menores de 1 ano, foi a que apresentou a maior incidência de convulsões, 48,5% (16). Convém citar que o único caso de MBmf que não apresentou convulsões foi causado pelo *Streptococcus β hemolítico*. Já os tremores, além de bem menos freqüentes, figuraram apenas entre os casos que tiveram convulsões.

**- Alterações de Consciência:**

Das alteração da consciência, as mais graves, torpor e coma, foram evidenciados em 26,2% (37) do total de casos de meningite bacteriana ou em 40,6% do total deste tipo de alteração; sua maior incidência se deu na MBmf, 50%, seguida da MP, com 40%, da MM, com 25,6% e MHib, com 14,8% e no grupo de 15 anos ou mais (36,1% ou 13 casos) . Observou-se ainda que, em relação aos estados de consciência, a MHib foi a mais branda, com 85,1% (23) dos seus casos em estado de alerta ou apenas com sonolência. Porém, ressalta o fato de que, em todos os tipos de meningite bacteriana houve o relato de coma, enquanto que torpor, só não foi visto nas MBmf (Gráfico 9).

**Gráfico 9: Estados de Consciência em Pacientes com Meningite Bacteriana, Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro 11/96 a 06/97.**



**- Alterações de Conduta:**

Já as alterações de conduta, além de se apresentarem com menor frequência, envolveram um número muito pequeno de manifestações mais graves: 3 casos dentre bradpsiquia, alteração da personalidade e alucinação, o que corresponde a 2,1% do total de casos, ou 5,8% do total de alterações da conduta. As incidências de irritabilidade nos grupos de menores de 1 ano e 1 a 4 anos, foram altíssimas, sendo de 75,8 e 62,8%, respectivamente. Já os casos mais graves ocorreram nas idades maiores, sendo que a bradpsiquia foi em paciente de 5 a 14 anos, portador de MM, enquanto que os outros 2 sinais se manifestaram na faixa etária de 15 anos ou mais, 1 portador de MP, alucinação, e outro de MBmf (*S.aureus* – distúrbio de personalidade).

Tabela 6: Sinais Neurológicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Sinais Neurológicos	Tipos de Meningite				
	MM	MHib	MP	MBmf	TOTAL
Sinais Meníngeos	85 (94,4%)	20 (74,1%)	18 (90%)	2 (50%)	125 (88,7%)
Alteração de Fontanela <sup>a</sup>	6 (66,7%)	8 (53,3%)	6 (100%)	3 (100%)	23 (69,7%)
Opistótono	2 (2,2%)	-	-	-	2 (1,4%)
Diminuição da Consciência	59 (65,6%)	16 (59,3%)	14 (70%)	2 (50%)	91 (64,5%)
Alteração de Conduta	27 (30%)	18 (66,7%)	4 (20%)	3 (75%)	52 (36,9%)
Alteração de Memória	1 (1,1%)	-	-	-	1 (0,7%)
Convulsão	12 (13,3%)	10 (37%)	8 (40%)	3 (75%)	33 (23,4%)
Tremor	1 (1,1%)	2 (7,4%)	-	-	3 (2,1%)
Ataxia	-	2 (7,4%)	-	-	2 (1,4%)
Alteração Pares Cranianos	13 (14,4%)	7 (25,9%)	6 (30%)	3 (75%)	29 (20,6%)
Alteração Tônus Muscular <sup>b</sup>	4 (4,4%)	2 (7,4%)	-	3 (75%)	9 (6,4%)
Paresias <sup>b</sup>	1 (1,1%)	1 (3,7%)	-	-	2 (1,5%)
Plegias <sup>b</sup>	2 (2,2%)	-	3 (15%)	-	5 (3,5%)
Parestesias	2 (2,2%)	-	1 (5%)	-	3 (2,1%)
Ventriculite	-	3 (11,1%)	-	-	3 (2,1%)

<sup>a</sup> crianças < 1 ano (n = 33).

<sup>b</sup> sintomas excludentes com prioridade para a manifestação mais grave apresentada pelo paciente.

**- Alterações de Pares Cranianos:**

As alterações de pares cranianos (Tabelas 6/7), também tiveram uma presença expressiva, sendo encontrada principalmente nas faixas etárias de pacientes com 15 anos ou mais e menores de 1 ano, com incidências de 33,3% (12) e 21,2% (7), respectivamente. Observou-se ainda, que 9 pacientes apresentaram mais de uma alteração de par craniano, variando de 2 até 5 alterações simultâneas.

**- Alterações de Tônus Muscular:**

As alterações de tônus muscular atingiram, mormente, o gênero masculino, além de, em igual intensidade, os grupos de menores de 1 ano e o de 15 anos ou mais, com incidências de 15,2% (5) e 8,3% (3). Não houve nenhum caso de espasticidade, só de hiper e hipotonia. Quatro pacientes, portadores de MP e MHib, exibiram diminuição da força muscular. Ainda foram encontradas tetraparesias, paralisia de membros, hemi e tetraplegia (Tabela 8), ocorrendo, todas elas, em pacientes do sexo masculino e nas idades de 1 a 4 anos e de 15 anos e mais, com maior incidência na MP.

**- Outras Alterações Neurológicas:**

Os casos de ataxia ocorreram em pacientes do sexo masculino, na faixa etária de 1 a 4 anos e portadores de MHib, enquanto que os de parestesia em membros, foram também encontrados em pacientes do sexo masculino, sendo que os portadores de MM, tinham entre 5 a 14 e 15 anos ou mais e, o de MP, 15 anos ou mais. Ainda foram relatados casos de ventriculite, em pacientes menores de 1 ano, do sexo masculino e portadores de MHib.

Tabela 7: Alterações de Pares Cranianos Ocorridas Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Alterações	Tipos de Meningite				TOTAL
	MM	MHib	MP	MBmf	
Dislalia	1 (6,2%)	-	-	-	1 (2,4%)
Mov. Mastig. <sup>a</sup>	1 (6,2%)	-	1 (9,1%)	2 (22,2%)	4 (9,5%)
Diplopia	2 (12,5%)	-	-	-	2 (4,8%)
Anisocoria	3 (18,8%)	-	2 (18,2%)	1 (11,1%)	6 (14,3%)
Estrabismo	4 (25%)	-	2 (18,2%)	3 (33,3%)	9 (21,4%)
Ptose palp. <sup>b</sup>	-	-	1 (9,1%)	2 (22,2%)	3 (7,1%)
Amaurose	-	1 (16,7%)	-	-	1 (2,4%)
Ambliopia	1 (6,2%)	-	-	-	1 (2,4%)
Hipoacusia	1 (6,2%)	4 (66,6%)	2 (18,2%)	-	7 (16,7%)
Acusia	-	1 (16,7%)	-	-	1 (2,4%)
Zumbido	1 (6,2%)	-	-	1 (11,1%)	2 (4,8%)
Paralis. Fac. <sup>c</sup>	2 (12,5%)	-	3 (27,3%)	-	5 (11,9%)
<b>Total<sup>d</sup></b>	<b>16 (38,1%)</b>	<b>6 (14,3%)</b>	<b>11 (26,2%)</b>	<b>9 (21,4%)</b>	<b>42 (100%)</b>

<sup>a</sup> Movimento mastigatório; <sup>b</sup> Ptose palpebral; <sup>c</sup> Paralisia facial; <sup>d</sup> Este total é em relação ao número de alterações de pares cranianos por agente etiológico específico (n = 42)

Tabela 8: Paresias e Paralisias Ocorridas Durante a Evolução das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Paresias e Paralisias	Tipos de Meningite			
	MM	MHib	MP	TOTAL
Tetraparesia	1 (1,1%)	1 (3,7%)	-	2
Paralisia de memb.	2 (2,2%)	-	1 (5%)	3
Hemiplegia	-	-	1 (5%)	1
Tetraplegia	-	-	1 (5%)	1
<b>Total</b>	<b>3 (3,3%)</b>	<b>1 (3,7%)</b>	<b>3 (15%)</b>	<b>7 (5%)</b>

### iii) Doenças Prévias:

Alguns pacientes da presente coorte apresentaram doenças anteriores associadas ao desenvolvimento de meningite bacteriana, somando um total de 8,5% (Tabela 9); alguns destes apresentaram 2 doenças concomitantes, quais sejam, 1 portador de MM, também portador de AIDS, que teve sinusite prévia e, outro, portador de MP, que teve sinusite e otite. Mais de cinquenta por cento (7) destes pacientes tinham 15 anos ou mais, enquanto que, 25% (3) eram menores de 1 ano e, 16,7% (2) tinham entre 5 e 14 anos. É de relevância a observação de que 60% (3) dos pacientes que tiveram sinusite e/ou otite média prévias, desenvolveram MP,



ao passo 57% (4) daqueles com alguma condição relatada para imunodepressão, desenvolveram MM.

Como doença progressiva de importância, destacou-se o caso de 1 paciente, de 5 anos, do sexo feminino, a qual apresentou MP recorrente, sendo este o seu 5º episódio.

*iv) Doenças Associadas:*

Diversas doenças foram relatadas durante a evolução das meningites bacterianas, destacando-se, mormente sua elevada incidência, a herpes, a artrite e a candidíase oral. Quatro pacientes, todos portadores de MM, tiveram relato de mais de 1 doença associada, quais sejam, artrite e infecção de vasculites, herpes e candidíase genital e, tuberculose, candidíase genital e pneumonia. Dentre as faixas etárias, estas doenças tiveram uma maior incidência entre 1 e 4 anos, tanto em toda a coorte, como nas MM e MHib, ao passo que, nas idades entre 5 e 14 anos, na MP. Não houve relato destas doenças em casos de MBmf (Tabela 10).

Ainda com relação às doenças associadas, calculou-se a probabilidade do paciente ter manifestação clínica de herpes, dado que ele é portador de meningite bacteriana, encontrando-se 10% para a coorte geral, 15% para a MP, 12,2% para a MM, e 3,7% para a MHib.

Tabela 9: Doenças Anteriores Relatadas em Pacientes com Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Doenças Anteriores	Tipos de Meningite				Total
	MM	MHib	MP	MBmf	
AIDS	1	-	-	-	1
Alcoolismo	1	-	-	-	1
Desnutrição	1	1	1	-	3
Diab.Mellitus	1	-	-	-	1
Baixo peso	-	-	-	1 <sup>a</sup>	1
Sinusite	1	-	1	-	2
Otite média	-	1	3	-	4
Pneumonia	1	-	-	-	1
<b>Total</b>	<b>6<sup>b</sup>/5<sup>c</sup> (5,6%)</b>	<b>2 (7,4%)</b>	<b>5<sup>b</sup>/4<sup>c</sup> (20%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>14<sup>b</sup>/12<sup>c</sup> (8,5%)</b>

<sup>a</sup>*Pseudomonas*; <sup>b</sup>Total calculado sobre o número de fatores predisponentes; <sup>c</sup>Total calculado sobre o número de pacientes que apresentaram tais fatores predisponentes.

Tabela 10: Doenças Associadas à Evolução Clínica das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

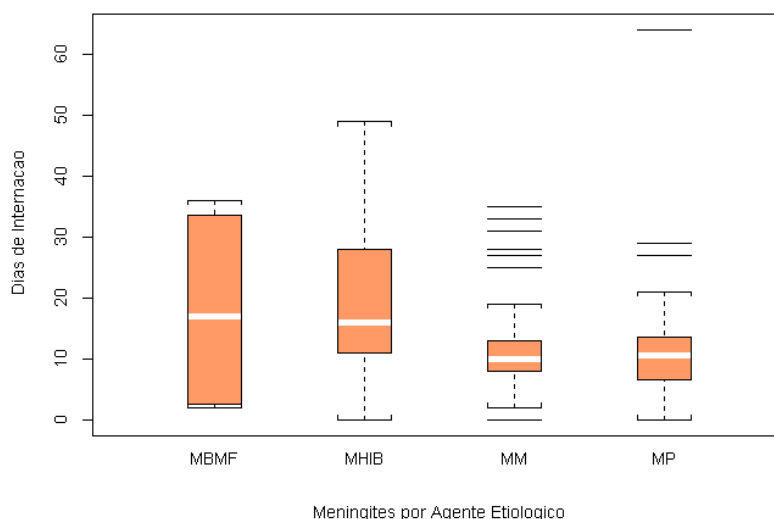
Doenças	Tipos de Meningite			
	MM (%)	MHib (%)	MP (%)	Total (%)
Artrite	11 (12,2%)	1 (3,7%)	-	12 (8,5%)
Herpes	11 (12,2%)	1 (3,7%)	3 (15%)	15 (10,6%)
Candidíase oral	6 (6,7%)	4 (14,8%)	-	10 (7,1%)
Candidíase genital	2 (2,2%)	-	-	2 (1,4%)
Sinusite	-	1 (3,7%)	1 (5%)	2 (1,4%)
Pneumonia	4 (4,5%)	-	1 (5%)	5 (3,6%)
Outros <sup>a</sup>	3 (3,3%)	1 (3,7%)	1 (5%)	5 (3,6%)
<b>Total</b>	<b>37<sup>b</sup>/32 (35,6%)<sup>c</sup></b>	<b>8 (29,6%)</b>	<b>6/5 (25,0%)</b>	<b>44<sup>b</sup>/43 (30,5%)<sup>c</sup></b>

<sup>a</sup>infecção urinária, arterite, osteomielite, tuberculose e infecção de vasculites;  
<sup>b</sup>Total de doenças associadas; <sup>c</sup>Total calculado sobre o número de pacientes que apresentaram doenças associadas.

#### v) Duração da Internação Hospitalar:

Observou-se a presença de diferenças, estatisticamente significativas, entre os diversos agentes etiológicos ( $P_{\text{valor}} = 0,02$ ), com relação às médias de dias de internação; contudo, quando realizada por duplas, encontrou-se diferenças estatisticamente significativas, apenas entre MM e MHib e, MP e MHib ( $P_{\text{valor}} = 0,001$  e  $0,03$ ). Constatou-se ainda que, todos aqueles pacientes, com período de internação igual ou inferior a 6 dias, foram a óbito, num total de 14 ou 70% do total de mortes ocorridas nesta coorte, sendo que neste total estavam incluídos 100, 71,4, 66,7, e 50% das mortes por MHib, MP, MBmf e MM, respectivamente.

Grafico 10: Meningite Bacteriana: Dias de Internacao X Agente Etiologic



**Tabela 11: Dados Estatísticos Sobre Dias de Internação dos Pacientes com Meningite Bacteriana, Segundo Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.**

Tipos de Meningite	Dados Estatísticos			
	Amplitude de variação	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$
MM	0 - 35	11,7	10	6,1
MHib	0 - 49	18,8	16	12,3
MP	0 - 64	13,4	10,5	14,2
MBmf	2 - 36	18	17	18
Total	0 - 64	13,5	11	9,7

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu$ e = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

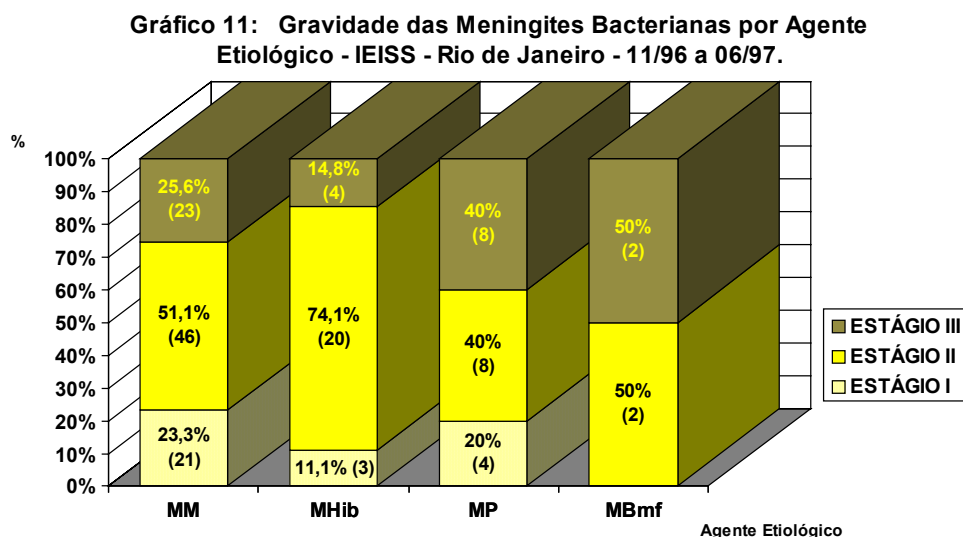
### vi) Prognóstico:

#### - Gravidade:

Segundo os critérios adotados para a avaliação da gravidade das meningites, o quadro que se delineou, nas bacterianas, segue um padrão de gravidade predominantemente moderado, com 53,9% (76 casos) do total de casos, no estágio II; logo em seguida, a maior incidência foi do estágio III, com 26,2% (37) dos pacientes desta coorte e, finalmente, apenas 19,9% (28) dos casos, não apresentou qualquer alteração de consciência ou déficit motores focais, sendo classificados, portanto, no estágio I (Gráfico 11).

Apesar das incidências díspares entre os diversos agentes

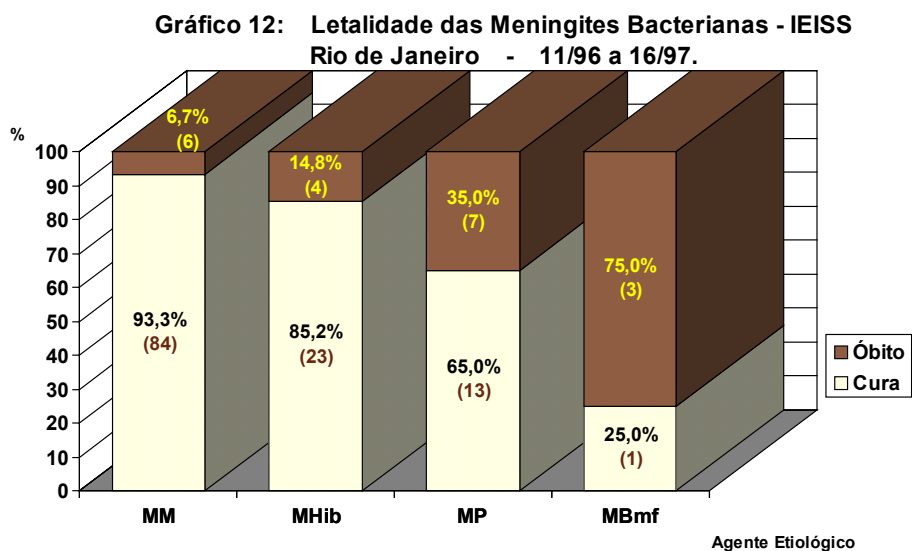
etiológicos, não foi detectado, em nenhum dos estágios de gravidade, diferenças estatisticamente significativas entre as proporções das 3 categorias de meningite ( $P_{\text{valor}} = 0,17, 0,09, 0,38$ ). De um modo geral, as MBmf destacaram-se com relação às demais, já que, todos os seus casos foram classificados entre os estágios II e III. Dentre as meningites que apresentaram pacientes no estágio I, a MHib, foi a que apresentou o menor percentual de casos neste estágio, como também no estágio III. É relevante notificar que, dentre os diversos grupos etários, o estágio II preponderou, quanto à incidência, nos menores de 15 anos, bem como, em ambos os sexos, enquanto que, o estágio III, nos pacientes de 15 anos ou mais.



#### - Letalidade:

A letalidade das meningites bacterianas, como um todo, foi de 14,2% (20 óbitos), com maior incidência de mortes para as MBmf com 75% (3) dos casos, seguida da MP, com 35% (7), MHib, com 14,8% (4) e MM, com 6,7% (6) ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ) (Gráfico 12). Com relação às idades, o grupo de menores de 1 ano apresentou a maior incidência de óbitos, em oposição ao de 1 a 4, que teve a menor ( $P_{\text{valor}} = 0,008$ ). Constatou-se ainda que 85,7% (6) dos óbitos de MP ocorreram em menores de 1 ano, contra apenas 14,3% (1) em maiores de 50 anos, ao passo que, na MM, 66,7% (4) dos óbitos sucederam-se em pacientes com 15 anos ou mais, sendo que destes, 75% (3) tinham entre 15 e

20 anos. Já na MHib, 50% das mortes foram em menores de 1 ano. Oitenta por cento dos pacientes que foram a óbito eram do sexo masculino, sendo a incidência acumulada neste gênero, de 18%, contra 7,7% no sexo feminino ( $P_{\text{valor}} = 0,09$ ).



**Tabela 12: Letalidade das Meningites Bacterianas Segundo Idade e Agente Etiológico Específico - Rio de Janeiro 11/11/96 a 10/06/97.**

Tipos de Meningite	< 1	1 - 4	5 - 14	> 15	Total
MM	-	1 (3,1%)	1 (4%)	4 (16,7%)	6 (6,7%)
MHib	2 (13,3%)	1 (10%)	1 (50%)	-	4 (14,8%)
MP	6 (100%)	-	-	1 (9,1%)	7 (35%)
MBmf	2 (66,7%)	-	-	1 (9,1%)	3 (75%)
Total	10 (30,3%)	2 (4,7%)	2 (6,9%)	6 (16,7%)	20 (14,2%)

#### 1.1.5. Distribuição Segundo Características Laboratorias:

##### i) *Leucócitos:*

O número de leucócitos no LCR dos pacientes desta coorte, variou de 1 a mais de 10.000 células/mm<sup>3</sup> (Tabela 13). Observando-se por agente etiológico específico, detectou-se uma ligeira variação nas médias, porém, verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas entre as

mesmas, inclusive quando analisado duas a duas ( $P_{\text{valor}} = 0,60$ ). Ainda foi observado que a MM apresentou a maior mediana, quase o dobro da relatada para a MHib.

*ii) PMN:*

Centro e quarenta pacientes tiveram resultados quanto à citologia do LCR, apresentando um percentual de PMN que variou de 0 a 100%; contudo, 95% dos pacientes tiveram este número igual ou superior a 60%. Apenas 2 casos, ambos com MM, tiveram 100% de MN, enquanto que, 1 caso, com MHib teve 20% e outro, com MBmf, mais especificamente, *Pseudomonas*, teve apenas 2% de PMN. Este último, por pertencer às MBmf, a qual conta apenas com 4 pacientes, interferiu enormemente na média geral deste grupo, reduzindo-a bastante em relação às demais, o que se confirma quando da observação de sua mediana, semelhante às outras. Não houve constatação de diferenças estatisticamente significativas entre as diversas médias ( $P_{\text{valor}} = 0,14$ ); entretanto, foi encontrada significância estatística quando comparadas as médias das MM e MHib ( $P_{\text{valor}} = 0,01$ ) (Tabela 13).

Tabela 13: Citologia e Citomorfologia Liquórica das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Leucócitos (cél/mm <sup>3</sup> )			Polimorfos (%/mm <sup>3</sup> )		
	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$
MM	6445	8350	3939	95	100	16
MHib	5494	4380	3737	93	100	16
MP	5193	5790	4614	93	100	12
MBmf	5184	5325	5566	76	100	49
Total	6050	7509	4037	94	100	17

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu$  = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

*iii) Glicose:*

Um total de 135 pacientes tiveram os respectivos níveis de glicose do LCR determinados, sendo encontrada uma variação de 0 a 100 mg/dl (Tabela 14). Setenta e quatro por cento (100) destes pacientes, tiveram um nível de glicose igual ou inferior a 20 mg/dl sendo que o destaque ficou por conta das MM e MBmf com medianas extremamente baixas em relação às demais. Entretanto, não foram identificadas diferenças

estatisticamente significativas entre os agentes etiológicos ( $P_{\text{valor}} = 0,49$ ).

*iv) Proteína:*

O nível de proteína no LCR de 135 pacientes com meningite bacteriana, variou de 20 mg/dl até mais de 1 g/dl (Tabela 14). Contatou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos diversos agentes etiológicos ( $P_{\text{valor}} = 0,04$ ), mais especificamente, entre MHib e MP ( $P_{\text{valor}} = 0,01$ ); entre as demais meningites, quando analisadas duas a duas, não foram encontradas evidências da existência de diferenças entre as médias.

Tabela 14: Bioquímica Liquórica das Meningites Bacterianas  
IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Glicose (mg/dl)			Proteína (mg/dl)		
	$\mu^a$	$\mu e^b$	$\sigma^c$	$\mu^a$	$\mu e^b$	$\sigma^c$
MM	13,8	4	19	545,4	400	377,6
MHib	17,7	10	19,6	453,2	300	365,6
MP	18,5	10	27,4	753,2	+1000	370,8
MBmf	6,2	5	7,5	810,8	+1000	380
Total	14,9	8	20	562,3	402	381,1

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu e$  = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

**1.1.6. Exames Para Identificação dos Agentes Etiológicos:**

Para identificação de bactérias no LCR foram realizados, com resultado positivo, pelo menos 1, dos seguintes exames: Gram, cultura, látex, hemocultura e CIE. Dos cento e quarenta e um pacientes, 84 (59,6%) foram positivos para 2 ou mais exames, enquanto que 57 (40,4%) foram positivos para apenas 1 (Tabelas 15/16). Isto sugere uma falta de concordância entre os diversos exames, o que foi confirmado através dos coeficientes de concordância Kappa. Verificando-se a concordância dos demais exames com a cultura, os coeficientes encontrados foram muito baixos, quais sejam: 0,17 ( $P_{\text{valor}} = 0,008$ ), quando comparado com o Gram, 0,27 ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ), com o látex, 0,07 ( $P_{\text{valor}} = 0,067$ ), com a CIE e -0,11 ( $P_{\text{valor}} = 0,74$ ), com a hemocultura, sugerindo não haver concordância entre a cultura bacteriana do LCR e os demais exames. Ainda em relação a cultura, que foi tomada como padrão-ouro a fim de estimar a validade dos outros

exames devido às suas altas sensibilidade e especificidade, o látex demonstrou ter uma maior sensibilidade que o Gram, 65% (IC = 53,4-75,1) contra 43% (IC= 32,5-54,1), mas perdeu para este em relação à especificidade, 62,5% (IC = 50,9-72,9) em oposição a 73,6% (IC= 64-71,5). Quanto aos valores preditivos, positivo e negativo, o látex também teve um melhor desempenho, sendo o primeiro igual a 63,4% (IC= 52-73,6), e o segundo, a 64,1% (IC= 52,4-74,4), enquanto que o Gram obteve 56,9 (IC= 44,1-68,9) e 61,4% (IC= 62,3-69,8), respectivamente. Dentre todos os resultados positivos, o látex foi o exame que mais identificou bactérias, quase 70% do total de exames realizados, seguido de perto pela cultura, com 65%, e, um pouco abaixo o Gram, com 51%; os demais, entretanto, identificaram percentuais muito baixos, 27,8% a hemocultura e 11,9% a CIE (Tabela 16).

Tabela 15: Resultados Agrupados dos Exames Laboratoriais para Identificação de Bactérias no Líquor - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Exames Realizados				
	Gram	Cultura	Látex	Hemocultura	2 ou + Exames (+)
MM	9 (10%)	20 (22,2%)	10 (11,1%)	-	51 (56,7%)
MHib	-	2 (7,4%)	8 (29,6%)	-	17 (63%)
MP	4 (20%)	1 (5%)	1 (5%)	-	14 (70%)
MBmf	-	-	-	2 (50%)	2 (50%)
TOTAL	13 (9,2%)	23 (16,3%)	19 (13,5%)	2 (1,4%)	84 (59,6%)

Tabela 16: Exames Laboratoriais para Identificação de Bactérias no Líquor - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Exames Realizados									
	Gram		Cult.		Látex		CIE		Hemoc.	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
MM	46	44	58	31	52	35	4	51	3	12
MHib	7	18	16	5	25	1	4	5	0	1
MP	16	4	10	8	14	4	0	2	-	-
MBmf	2	2	2	2	-	-	-	-	2	0
TOTAL	71	68	86	46	91	40	8	58	5	13

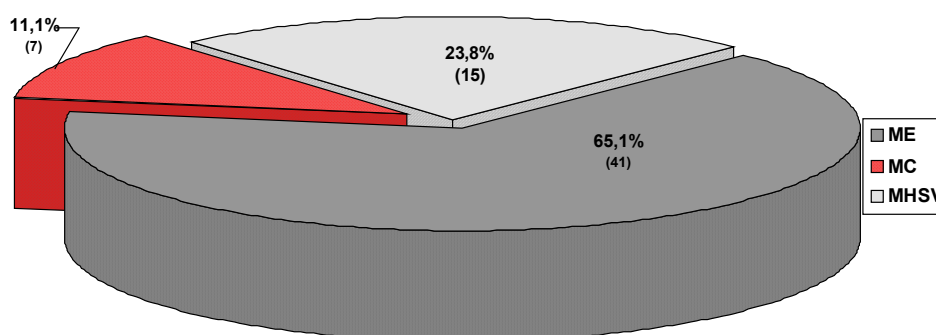
## 1.2. Características da Coorte de Meningite Viral:

Dos 273 pacientes, os quais foram submetidos aos exames para identificação viral, de apenas 3 tipos de vírus, 31,1% (85) tiveram a



confirmação diagnóstica de meningite viral, enquanto que a maior parte, 68,9% (188), permaneceu sem identificação. Dos pacientes com vírus identificado entretanto, apenas 74,1% (63) tiveram acompanhamento até a alta da doença, pois foram internados no IEISS (Gráfico 13). É justamente sobre estes, que será feita, a seguir, a análise das manifestações clínicas, neurológicas, líquóricas, bem como avaliações das gravidade e letalidade.

Gráfico 13: Meningites Virais por Agente etiológico Específico  
IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.



Fonte: Laboratório de Virologia Comparada IOC/FIOCRUZ.

### 1.2.1. Distribuição Geográfica:

Também a meningite viral teve a grande concentração de seus casos no município do Rio de Janeiro, dos quais 65,7% (23) tinham ME, 22,9% (8), MHSV e 11,4% (4), MC. Quanto a este mesmo município, os casos se agruparam maiormente nos bairros de Campo Grande, Bonsucesso, Sepetiba e Senador Camará (Tabela 17). Convém ressaltar que, dos pacientes pertencentes aos outros municípios, apenas 1 deles, portador de ME, era de outro Estado, São Paulo. Outrossim, observou-se que, do mesmo modo que a bacteriana, a distribuição dos casos se deu, principalmente, entre a região suburbana e municípios da periferia.

Tabela 17: Distribuição Geográfica das Meningites Virais Segundo Agente Etiológico e Município - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite

Municípios	ME	MC	MHSV	Total
R.J. <sup>a</sup>	23 (57,1%)	4 (57,1)	8 (53,3%)	35 (55,6%)
D.Caxias	6 (14,6%)	1 (14,3%)	1 (6,7%)	8 (12,7%)
N.Iguaçu	4 (9,8%)	-	2 (13,3%)	6 (9,5%)
Outros <sup>b</sup>	8 (19,5%)	2 (28,6%)	4 (26,7%)	14 (22,2%)
<b>Total</b>	<b>41 (100%)</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>63 (100%)</b>

<sup>a</sup> Bairros do Rio de Janeiro: Abolição, Acari, Bangú, Bonsucesso, Botafogo, Brás de Pina, Cachambi, Cacua, Cajú, Campinho, Costa Barros, Campo Grande, Coronel Magalhães Bastos, Colégio, Cosmos, Guadalupe, Jacarepaguá, Jardim América, Mangueira, Maria da Graça, Olária, Penha, Pilares, Padre Miguel, Ricardo de Albuquerque, Realengo, Riachuelo, Senador Camará, Sepetiba, Santa Cruz e Vila Isabel.

<sup>b</sup> Outros municípios: Belford Roxo, Cassimiro de Abreu, Cabo Frio, Itaboraí, Itaguaí, Japeri, Niterói, Queimados, Rio Bonito, São João do Meriti e São Paulo.

### 1.2.2. Distribuição Segundo Faixa Etária:

Os pacientes com meningite viral apresentaram uma variação de idade grande, porém, menor que a encontrada na bacteriana. Não foram detectadas diferenças, estatisticamente significativas, entre as médias de seus diversos tipos ( $P_{\text{valor}} = 0,05$ ); todavia, ao testar-se separadamente, aos pares, evidenciou-se significância estatística apenas quanto às diferenças das médias entre as ME e MHSV ( $P_{\text{valor}} = 0,02$ ) (Gráfico 14 e Tabela 18).

A menor variação encontrada entre as idades, coube aos pacientes com MC, enquanto que aqueles, com MHSV, podem ser considerados como o sub tipo desta coorte, cujos pacientes eram mais velhos. Nesta meningite, 50% (3) dos pacientes com 15 anos ou mais, tinham entre 15 e 19, enquanto os 50% restantes, entre 20 e 45 anos; já naqueles com ME, 22,2% (2) tinham entre 15 e 19, enquanto que 88,8% (7) entre 20 e 30 anos. É interessante constatar que, em todas as idades, houve o predomínio da ME, sendo maior a frequência relativa, entretanto, na faixa etária de menores de 1 ano, onde correspondeu a 88,9% dos casos (Tabela 19). Convém aclarar ainda, que a maioria, 54% (34), dos pacientes com este tipo de infecção, tinha 7 anos ou menos.

Gráfico 14: Meningite Viral: Idade X Agente Etiológico

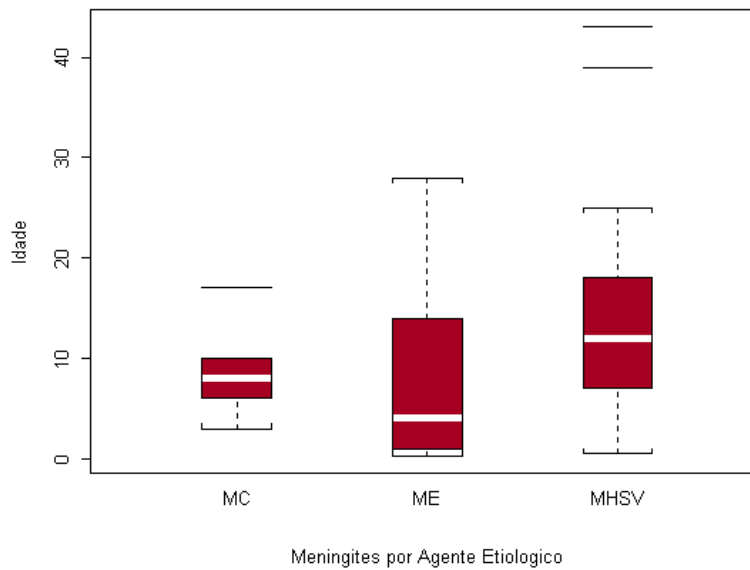


Tabela 18: Dados Estatísticos Sobre as Idades dos Pacientes com Meningites Virais Segundo Agente Etiológico Específico- IEISS Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Dados Estatísticos			
	Amplitude de variação	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$
ME	3,6m - 28a	8a	4a	7,9a
MC	3a - 17a	8,6a	8a	4,5a
MHSV	6m - 43a	15a	12a	12,3a
Total	3m - 42a	9,7a	6a	9,6a

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu$ e = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

Tabela 19: Tipos de Meningite Viral Por Grupo Etário IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Idades	Tipos de Meningite			Total
	ME	MC	MHSV	
< 1 ano	8 (19,5%)	-	1 (6,7%)	9 (14,3%)
1 - 4	13 (31,7%)	1 (14,3%)	1 (6,7%)	15 (23,8%)
5 - 14	10 (24,4%)	5 (71,4%)	7 (46,7%)	22 (34,9%)
>= 15	10 (24,4%)	1 (14,3%)	6 (40%)	17 (27%)
Total	41 (100%)	7 (100%)	15 (100%)	63 (100%)

### 1.2.3. Distribuição segundo o gênero:

Também nesta coorte houve o predomínio do gênero masculino. Quando visto por agente etiológico específico, todavia, nota-se que, a MC teve uma razão de sexo muito acentuada para o gênero masculino (Tabela 20).

Quanto aos grupos etários, observou-se que nos pacientes menores de 5 anos, a maioria era do gênero masculino, sendo a maior razão encontrada na faixa etária de 1 a 4 anos, 4,0:1, enquanto que, na faixa etária de 5 a 14 anos a distribuição, quanto ao gênero, foi equitativa e, nos pacientes com 15 anos ou mais, destacou-se o feminino, com uma razão de 1,4:1.

Tabela 20: Distribuição das Meningites Virais por Agente Etiológico, Segundo o Sexo - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Gênero		Razão de Sexo (M:F)
	Masc	Fem	
ME	23 (56,1%)	18 (43,9%)	1,3:1
MC	6 (85,7%)	1 (14,3%)	6:1
MHSV	7 (46,7%)	8 (53,3%)	1:1,2
Total	36 (57,1%)	27 (42,9%)	1,3:1

#### 1.2.4. Distribuição Segundo Características Clínicas, Neurológicas e Prognóstico:

##### *i) Sinais e Sintomas Clínicos:*

##### *- Febre, Cefaléia, Vômito e Fotofobia:*

Dentre os diversos sinais e sintomas evidenciados durante a evolução das meningites virais (Tabela 21), a febre foi o de maior destaque, não sendo encontrada, em apenas 1 caso de ME e 1 de MC. Também, a cefaléia e o vômito, tiveram uma incidência bastante significativa em todos os tipos de meningite desta coorte, estando presentes em mais de 65% dos casos, enquanto que, os sinais inespecíficos tiveram suas incidências bem aquém daquelas. Já a fotofobia, teve uma incidência ainda mais baixa, só aparecendo em 1 caso de MC e outro de ME.

Tabela 21: Sinais e Sintomas Clínicos Apresentados durante a Evolução das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Sinais e Sintomas	Tipos de Meningite			
	ME	MC	MHSV	TOTAL
Febre	40 (97,6%)	6 (85,7%)	15 (100%)	61 (96,8%)
Cefaléia	27 (65,9%)	7 (100%)	11 (73,3%)	45 (71,4%)
Vômito	30 (73,2%)	7 (100%)	12 (80%)	49 (77,8%)
S. inesp. <sup>a</sup>	16 (39%)	1 (14,3%)	7 (46,7%)	24 (38,1%)
M. Cutâneas <sup>b</sup>	9 (22%)	-	1 (6,7%)	10 (15,9%)
Hipertensão	1 (2,4%)	-	2 (13,3%)	3 (4,8%)

<sup>a</sup> Sinais inespecíficos: mialgia, artralgia, dor no corpo, prostração, anorexia e mal estar; <sup>b</sup> Manifestações Cutâneas

#### - Manifestações Cutâneas:

Das manifestações cutâneas, as petéquias sobressairam-se nas ME, estando presentes em 66,7% (6) dos pacientes com estas manifestações; nos demais casos de ME, observou-se a presença de exantema e/ou rash cutâneo. Convém aclarar que mais de 50% dos pacientes com ME e manifestações cutâneas, tinham entre 1 e 4 anos, embora estas tivessem sido encontradas em quase todas as faixas etárias, com incidências de 38,5, 20,0 e 20,0% para as faixas etárias de 1 a 4, 5 a 14 e 15 anos ou mais, respectivamente; nos menores de 1 ano, portadores de ME, não foi relatada a presença de manifestações cutâneas. Dentre as demais meningites, viu-se apenas 1 caso de petéquias, em paciente menor de 1 ano, com MHSV, correspondendo a 6,7% desta; na MC não se observou quaisquer manifestações deste tipo.

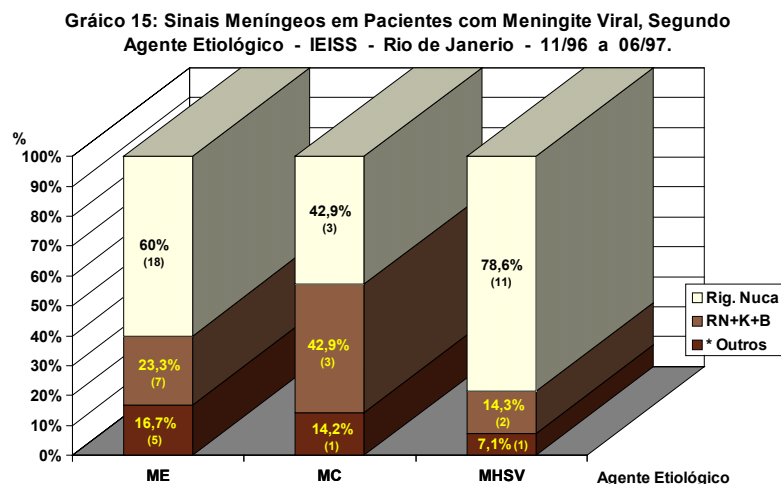
#### - Hipertensão:

Apesar da incidência muito pequena, a hipertensão também esteve presente nesta coorte, sendo que, todos os pacientes com este sinal, pertenciam ao grupo de 15 anos ou mais.

#### ii) Alterações Neurológicas:

### - Sinais Meníngeos:

Dentre os sinais neurológicos manifestados durante a evolução da meningite viral (Tabela 22), os sinais meníngeos sobressairam-se pela sua grande freqüência. Com respeito às faixas etárias, a incidência dos sinais meníngeos foi detectada em 44,4, 66,7, 95,5 e 94,1% dos menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 14 anos e 15 anos ou mais, respectivamente. À observação dos sinais meníngeos, de per si, constatou-se que 62,7% (32) dos pacientes com estes sinais, tiveram unicamente rigidez de nuca e 23,5% (12), além deste, apresentaram concomitantemente, os sinais de Kerning e Brudzinsky (Gráfico 15).



\* Outros: Pacientes que apresentaram rigidez de nuca juntamente com Kerning ou Brudzinsky, ou apenas 1 destes 2 últimos, de forma isolada.

### - Alterações de Fontanela:

Das crianças que apresentaram algum tipo de alteração de fontanela, 66,7% (2) apresentaram fontanela cheia ou abaulada, e 33,3% (1), fontanela cheia ou abaulada e tensa.

### - Movimentos Involuntários:

As convulsões, presentes apenas na MHSV, acometeram em maior

proporção os pacientes com 15 anos ou mais, onde a incidência foi de 11,8% (2), vindo, logo depois, os menores de 1, com 11,1% (1) e, finalmente, o grupo de 5 a 14, com 4,5% (1). Já os tremores, presentes em apenas 1,6% desta coorte, só se manifestaram em pacientes com ME, com uma incidência de 2,4% (1), na faixa etária de 1 a 4 anos.

Tabela 22: Sinais Neurológicos Apresentados Durante a Evolução das Meningites Virais IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

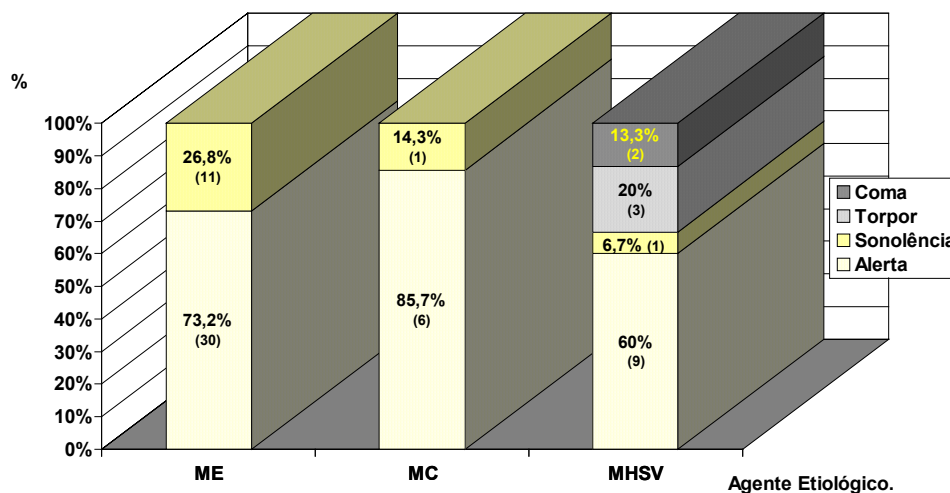
Sinais Neurológicos	Tipos de Meningite			
	ME	MC	MHSV	TOTAL
Sinais meníngeos	30 (73,2%)	7 (100%)	14 (93,3%)	51 (81%)
Alteração de Fontanela <sup>a</sup>	2 (25%)	-	1 (100%)	3 (33,3%)
Diminuição da Consciência	11 (26,8%)	1 (14,3%)	6 (40%)	18 (28,6%)
Alteração de Conduta	7 (17,1%)	1 (14,3%)	-	8 (12,7%)
Alteração de Memória	-	-	1 (6,7%)	1 (1,6%)
Convulsão	-	-	4 (26,7%)	4 (6,3%)
Tremor	1 (2,4%)	-	-	1 (1,6%)
Ataxia	-	-	1 (6,7%)	1 (1,6%)
Alteração Pares Cranianos	-	-	4 (26,7%)	4 (6,3%)
Alteração Tônus Muscular <sup>b</sup>	-	-	1 (6,7%)	1 (1,6%)
Paresias <sup>b</sup>	-	-	1 (6,7%)	1 (1,6%)
Plegias <sup>b</sup>	-	-	1 (6,7%)	1 (1,6%)

<sup>a</sup> crianças < 1 ano (n = 9); <sup>b</sup> sintomas excludentes com prioridade para a manifestação mais grave apresentada.

#### - Alterações de Consciência:

Alterações de consciência, vistas em todos os tipos de meningite viral, só se expressaram de modo mais grave, torpor e coma, naqueles pacientes com MHSV, sendo, o primeiro encontrado em pacientes menores de 1 ano, entre 5 a 14, e 15 anos ou mais, ao passo que, o coma, só foi relatado em pacientes com 15 anos ou mais, com incidência, nesta faixa etária de 17,6% e 50% em relação à coorte de meningite viral e herpética, respectivamente. Um fato importante, neste tipo de meningite, é que 71,4% (45) dos pacientes mantiveram-se, durante todo o transcurso da doença, em estado de alerta e 20,6% (13), apresentaram apenas sonolência (Gráfico 16).

Gráfico 16: Estados de Consciência em Pacientes com Meningite Viral, Segundo Agente Etiológico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/96 a 06/97.



**- Alterações de Conduta:**

As alterações de conduta, restritas apenas à irritabilidade, nesta coorte, tiveram uma pequena incidência e sucederam mormente na ME, a qual foi responsável por 87,5% destas alterações.

**- Alterações de Pares Cranianos:**

Alterações de pares cranianos só foram relatadas para a MHSV. Setenta e cinco por cento(3) dos casos eram do sexo feminino sendo, uma delas menor de 1 ano, a qual apresentou anisocoria; outra, do grupo de 5 a 14, que teve nistágmo e, a última, pertencente ao grupo de 15 anos ou mais, a qual manifestou nistágmo e estrabismo. O único paciente do sexo masculino com alterações de pares cranianos, também tinha 15 anos ou mais e, nele, foi evidenciado anisocoria e estrabismo.

**- Outras Alterações Neurológicas:**

Também as alterações de tônus, paresias e plegias, só foram relatadas para as MHSV, tendo apenas 1 representante para cada uma delas,



tendo sido a primeira, 1 caso de hipertonia, vista em paciente menor de 1 ano, do sexo feminino, e as demais, 1 caso de hemiparesia e outro de tetraplegia, na faixa etária de 15 anos ou mais, sendo 1 do sexo masculino e outro, do feminino. É interessante a observação de que, o paciente que apresentou tetraplegia, também foi o único com relato de ataxia. Nesta coorte, não foi encontrado casos de ventriculite ou decorticação, no decorrer da doença.

*iii) Doenças Prévias:*

Dos pacientes com alguma história de doença prévia apenas 1, portador de MHSV, combinava 2 fatores predisponentes, quais sejam, portador de AIDS e alcoolismo. De particular interesse, entretanto, é o fato de que mais de 50% dos pacientes com MC, tiveram caxumba nos 8 dias imediatamente anteriores à esta doença, enquanto que, todos os pacientes com história de doença prévia à MHSV, tiveram ou tinham, na época, doenças amplamente relatadas para a imunodepressão, como observado na tabela 23.

*iv) Doenças Associadas:*

Também, nesta coorte, foram encontradas algumas doenças durante a evolução das meningites. Destacam-se aqui, o posterior desenvolvimento de caxumba em 2 pacientes com meningite por este mesmo vírus, bem como 4 casos de herpes clínica, dos 5 descritos, em pacientes com MHSV. Houve o relato apenas de 1 paciente com mais de 1 doença concomitante à meningite, candidíase oral e herpes; este paciente entretanto, era portador de AIDS (Tabela 24).

Tabela 23: Doenças Anteriores Relatadas em Pacientes com Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Doenças Anteriores	Tipos de Meningite			Total
	ME	MC	MHSV	

AIDS	-	-	1	1
Alcoolismo	1	-	1	2
Desnutrição	-	-	1	1
Caxumba	-	4	-	4
<b>Total</b>	<b>1 (2,4%)</b>	<b>4 (57%)</b>	<b>3<sup>a</sup>/2<sup>b</sup> (13,3%)</b>	<b>8<sup>a</sup> / 7<sup>b</sup> (11,1%)</b>

<sup>a</sup>Total calculado sobre o número de doenças anteriores; <sup>b</sup>Total calculado sobre o número de pacientes que apresentaram tais doenças.

Tabela 24: Doenças Associadas à Evolução Clínica das Meningites Virais  
IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Doenças	Tipos de Meningite			
	ME (%)	MC (%)	MHSV (%)	Total (%)
Herpes	1 (2.4)	-	4 (26.7)	5 (7.9)
Caxumba	-	2 (28.6)	-	2 (3.2)
Candidíase oral	-	-	1 (6.7)	1 (1.6)
Amigdalite	1 (2.4)	-	-	1 (1.6)
Infecção Urinária	2 (4.9)	-	-	2 (3.2)
<b>Total</b>	<b>4 (9.8)</b>	<b>2 (28.6)</b>	<b>5<sup>b</sup>/4 (26.7)<sup>c</sup></b>	<b>11<sup>b</sup>/10 (15,9)<sup>c</sup></b>

<sup>a</sup>Outros incluem: infecção urinária, arterite, osteomielite, tuberculose e infecção de vasculites; <sup>b</sup>Total de doenças associadas; <sup>c</sup>Total calculado em cima do número de pacientes que apresentaram doenças associadas.

Calculando-se a probabilidade do paciente ter a manifestação clínica de herpes, dado que ele é portador de MHSV, encontrou-se 7%, para toda a coorte de meningite viral, 26,7%, para o portador de MHSV e 2,4%, para o de ME, ao passo que, a probabilidade do paciente ter tido, nos últimos 8 dias, ou apresentar-se, no momento da manifestação da MC, com caxumba, foi de 87,5%.

#### v) *Duração da Internação:*

Quanto à duração da internação hospitalar, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos diferentes tipos de meningite, mesmo quando examinadas em separado, duas a duas ( $P_{\text{valor}} = 0,64$ ). Dos pacientes que foram a óbito, 50% (2) tinham entre 1 e 2 dias de internados, enquanto que os demais, acima de 25. Pelo gráfico abaixo (Gráfico 17), pode-se observar claramente a existência de outliers nas ME e MHSV, os quais contribuíram bastante para a elevação das

respectivas médias.

Grafico 17: Meningite Viral: Dias de Internacao X Agente Etiologico

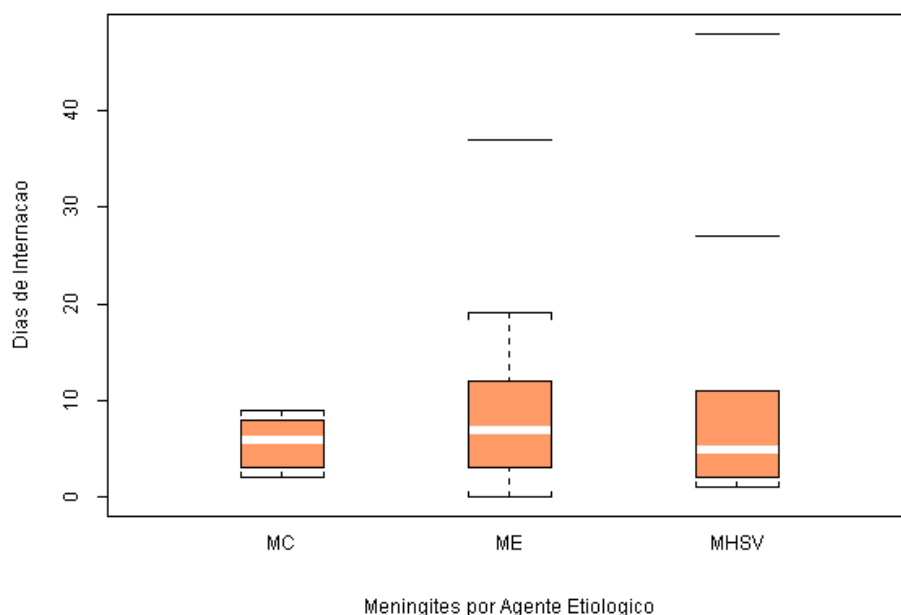


Tabela 25: Dados Estatísticos Sobre Dias de Internação dos Pacientes com Meningite Viral Segundo Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Dados Estatísticos			
	Amplitude de variação	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$
ME	0 - 37	8,1	7	6,6
MC	2 - 9	5,6	6	2,5
MHSV	1 - 48	9,6	5	12,4
Total	0 - 48	8,2	6	8,1

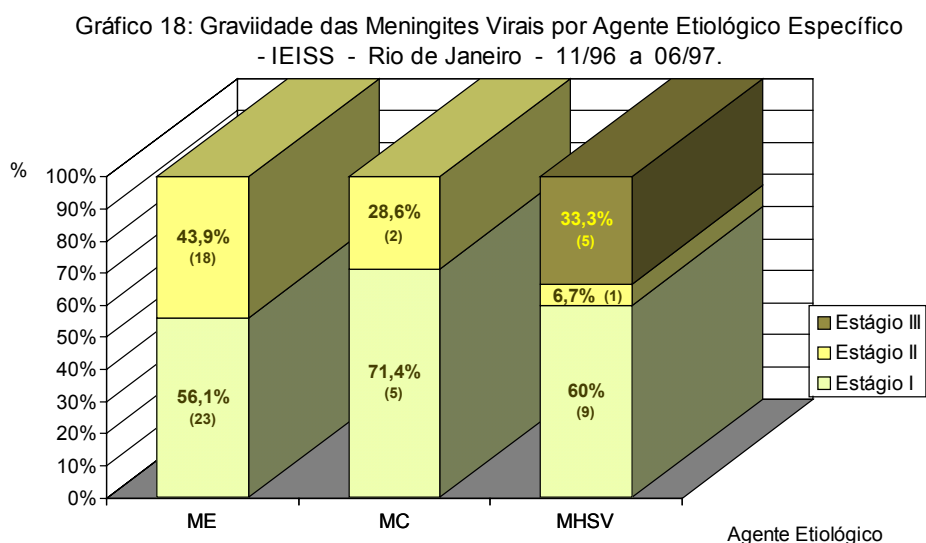
<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu$  = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

#### vi) Prognóstico:

##### - Gravidade:

De acordo com as normas pré estabelecidas para a avaliação da gravidade das meningites, a viral sobressaiu-se, principalmente, por

apresentar uma evolução clínica de leve a moderada. A maior incidência encontrada foi do estágio I, com 58,7% (37) dos pacientes desta coorte, vindo logo depois o estágio II, com 33,3% (21) e finalmente, o estágio III de gravidade, com apenas 7,9% (5) do total de pacientes (Gráfico 18). As ME e MC, só apresentaram casos leves e moderados, com predomínio do primeiro, principalmente, na MC, enquanto que, os graves só incidiram nas MHSV, correspondendo a 33,3% desta ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ), o que coloca esta última, em posição de destaque quanto à gravidade da doença. Entretanto, é notório, que até mesmo nesta, houve o predomínio do estágio I. Quanto à faixa etária, nos pacientes menores de 5 anos, houve uma maior incidência do estágio II enquanto que nos maiores de 5, a maior incidência foi do estágio I. Convém ressaltar que a incidência de óbitos apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os diversos estágios ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ), já que, 100% dos pacientes que foram a óbito se encontravam no estágio III, em oposição a nenhum, nos demais estágios.



#### - Letalidade:

A letalidade para os pacientes desta coorte foi de 6,3% (4) sendo, todos eles, portadores de MHSV ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ). Nesta, por sua vez, a letalidade foi de 26,7%. O grupo com maior incidência de óbitos, foi o de 15 anos ou mais, 17,6% (3), em relação à coorte geral, ou 50% em relação aos

pacientes com MHSV, havendo também o relato de óbito em menores de 1 ano, com uma incidência de 11,1% (1) ou 100%, respectivamente.

#### 1.2.5 - Distribuição Segundo Características Laboratoriais:

##### *i) Leucócitos:*

Não só pelas características da meningite viral, mas também, em virtude dos critérios adotados pelo LVC/IOC/FIOCRUZ, o número de leucócitos encontrados nesta coorte, se manteve superior a 5 e inferior a 1.000, variando, mais precisamente, de 14 a 896 cél/mm<sup>3</sup>. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os diversos agentes etiológicos ( $P_{\text{valor}} = 0,07$ ), nem mesmo quando testado, os tipos de meningite viral, aos pares. Quando observado por agente etiológico específico, a amplitude de variação da ME, foi exatamente igual ao da coorte como um todo, tendo, 41,5% (17) dos seus pacientes, um número de leucócitos inferior a 100 e, apenas, 9,8% (4), superior a 500 cél/mm<sup>3</sup>, apresentando, deste modo, a menor média, quando comparada com as outras meningites (Tabela 26); já a MC, variando de 58 a 753, teve 14,3% (1), com menos de 100 e 28,6% (2) acima de 500, com mediana bem elevada em relação às demais, enquanto que, a MHSV, oscilou entre 85 e 800 cél/mm<sup>3</sup>, com apenas 6,7% (1) dos pacientes com número de células inferior a 100 e 33,3% (5), superior a 500, sendo que destes, apenas 1 foi classificado no estágio III de gravidade e foi a óbito. Os demais casos letais tinham entre 100 e 43% cél/mm<sup>3</sup>.

##### *ii) PMN:*

Com relação à citomorfologia do LCR, houve, em todos os tipos de meningite viral, o predomínio de MN, tendo entretanto, uma variação de 3 a 100% (Tabela 24). Dentre todos os tipos, a MC, foi a que apresentou a menor média de MN, já que, 42,9% (3) dos pacientes tinham menos de 20% destas células, embora a mediana se mantivesse num patamar alto, inclusive maior do que o da MHSV. Porém, não houve constatação da existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos diversos tipos de meningite viral ( $P_{\text{valor}} = 0,45$ ).

Tabela 26: Citologia e Citomorfologia Liquórica das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Leucócitos (cél/mm <sup>3</sup> )			Monócitos (%/mm <sup>3</sup> )		
	$\mu^a$	$\mu e^b$	$\sigma^c$	$\mu^a$	$\mu e^b$	$\sigma^c$
ME	211.8	160.0	211.6	70.1	86.0	32.6
MC	344.3	380.0	241.6	59.7	79.0	44.4
MHSV	331.1	144.0	258.3	63.3	70.0	30.6
Total	255.0	165.0	230.5	67.3	79.0	33.2

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu e$  = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

### iii) Glicose:

Os níveis de glicose no liquor, embora tenham mantido as média e mediana dentro da normalidade (Tabela 27), variaram entre 13 e 63 mg/dl, sendo que 35,6% (21) dos 59 pacientes, da atual coorte, cujos níveis de glicose foram determinados, tiveram estes níveis inferiores a 40, 11,9% (7), a 30 e, 1,7% (1), a 20mg/dl. Os níveis mais baixos foram relatados para as ME e MHSV, cujas proporções foram de 35,9 e 46,2% e 14,6 e 26,7%, respectivamente, para os níveis inferiores a 40 e 30 mg/dl; o único paciente com glicose inferior a 20mg/dl era portador de ME. Não detectou-se a presença de diferenças estatisticamente significativas entre as médias ( $P_{\text{valor}} = 0,68$ ).

### iv) Proteína:

Cinquenta e nove pacientes tiveram os níveis de proteína, no liquor, determinados (Tabela 27), encontrando-se uma variação entre 16 e 300mg/dl. Cinquenta e dois e meio por cento (31) destes pacientes tiveram os níveis de proteína acima de 60mg/dl e, 61% (36), acima de 50, portanto fora dos parâmetros da normalidade, sendo esta última, encontrada, principalmente, na MC, com um percentual de 85,7% (6), seguida da MHSV, com 69,2% (9) e ME, com 53,8% (21). Ainda observou-se que quase 30% (2) dos pacientes com MC e 20% (3) com MHSV, tiveram estes níveis superiores a 100mg/dl, contra apenas 9,8% (4), com ME. Detectou-se a presença de diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos diversos

agentes etiológicos ( $P_{\text{valor}} = 0,04$ ), bem com, apenas, entre ME e MC ( $P_{\text{valor}} = 0,02$ ) quando analisado aos pares.

### 1.2.6 – Exames para a Identificação dos Agentes Etiológicos:

Comparando-se os resultados obtidos pelo PCR com o diagnóstico clínico realizado pelos médicos do IEISS, e tomando o primeiro como padrão ouro, encontrou-se para o diagnóstico clínico uma sensibilidade de 57%, uma especificidade de 98% e valores preditivos positivo de 94,7% e negativo de 80%. Verificando-se a concordância entre os dois critérios diagnósticos encontrou-se coeficiente de Kappa = 0,61 ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ), sugerindo haver uma concordância dos critérios diagnósticos, classificada entre razoável e boa. Observou-se também que, através do diagnóstico clínico, a MC foi a que teve a maior proporção de casos identificados, 71,4% (5), seguida da ME, com 56,1% (23) e, finalmente, da MHSV, com 53,3% ou 8 casos, embora, nenhum dos casos mais graves e/ou letais tivessem o diagnóstico de meningite viral.

Tabela 27: Bioquímica Líquórica das Meningites Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	Glicose (mg/dl)			Proteínas (mg/dl)		
	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$	$\mu^a$	$\mu^b$	$\sigma^c$
ME	43,2	48	10,4	60,4	57	37
MC	42,1	44	12,5	111,7	78	88
MHSV	41,6	45	13,2	79,7	70	48
Total	42,7	45	11,1	70,8	66	49,7

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média; <sup>b</sup>  $\mu$  = Mediana; <sup>c</sup>  $\sigma$  = Desvio padrão.

## 2. ASSOCIAÇÕES ENCONTRADAS

Nas análises de associações optou-se por retirar as MBmf, já que, sendo a sua freqüência muito pequena, haveria uma falta de precisão grande em quaisquer das associações encontradas, além da impossibilidade de efetuar à análise bivariada, devido à grande quantidade de células vazias, quando da estratificação (Kaplan & Feigin, 1994; Miettinen, 1985).

### 2.1. Análise Univariada:

### 2.1.1. Comparação Entre Meningites Bacteriana e Viral:

Do total de casos de meningites, cujos pacientes foram internados no IEISS (426), mais de 50% permaneceram sem identificação, enquanto que, dos identificados, quase 70% corresponderam às meningites bacterianas (Gráfico 19).

#### i) *Gravidade e Letalidade:*

Aproximadamente 20% (42) dos casos de meningite identificados como bacteriana ou viral, foram classificados no estágio III de gravidade, enquanto que os demais, 179 casos, foram enquadrados nos estágios I ou II. Em termos proporcionais, as meningites bacterianas foram identificadas como mais graves que as virais, concorrendo com mais de 80% dos casos graves e dos óbitos, gerando um excesso de risco de 17,6%, para a gravidade, e de 7,8%, para a letalidade (Tabela 28).

Tabela 28: Incidência de Gravidade, Letalidade e Estimativa de Risco das Meningites Bacterianas e Virais - IEISS Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

	M.Bact.	M.Virais	RR <sup>a</sup>	IC	P <sub>valor</sub>
Gravidade	35 (25,5%)	5 (7,9%)	3,22	1,32 - 7,93	0,004
Letalidade	17 (12,4%)	4 (6,3%)	1,95	0,69 - 5,59	0,19

<sup>a</sup> Risco relativo das meningites bacterianas em relação às virais

#### ii) *Faixa Etária e Sexo:*

De um modo geral, as meningites, tiveram uma distribuição mais ou menos equitativa, em todas as faixas etárias previamente definidas, ressaltando porém, que mais de 70% dos casos ocorreram em menores de 15 anos, bem como, mais de 60% dos casos graves e óbitos. Com relação à proporção de casos graves, não foram evidenciadas diferenças, estatisticamente significativas, entre as diversas faixas etárias ( $P_{\text{valor}} = 0,23$ ). Entretanto, quanto à proporção de óbitos, observou-se a existência de tais diferenças ( $P_{\text{valor}} = 0,00$ ), sobressaindo-se como grupo de maior risco, com relação à letalidade, os menores de 1 ano e os de 15 ou mais, com riscos relativos de 7,14 (IC= 2,41-21,2 e  $P_{\text{valor}} = 0,00$ ) e 4,63 (IC= 1,49-14,34 e  $P_{\text{valor}} =$



0,05), quando comparado com o grupo de 1 a 14 anos, denotando um excesso de risco, atribuído àquelas faixas etárias, de 25,5 e 13,3%, respectivamente.

Quando comparada as idades dos dois tipos de meningite em estudo, não foi detectada a existência de diferenças entre as médias ( $P_{\text{valor}}= 0,16$ ). Quando observada em relação à letalidade, ressalta o fato de que, seguindo o mesmo padrão da população total do estudo, a meningite bacteriana apresentou uma alta letalidade em menores de 1 ano com  $RR = 3,17$  ( $IC= 1,34-7,51$  e  $P_{\text{valor}}=0,01$ ), com um excesso de risco de 18,2%, quando comparado com as demais idades, em oposição às virais, onde a maior incidência de óbitos foi no grupo de 15 anos ou mais, com  $RR = 8,12$  ( $IC= 0,91-72,8$  e  $P_{\text{valor}}=0,056$ ) (Tabela 30). Ainda constatou-se ser, o sexo masculino, embora sem significância estatística, relatado para as gravidade e letalidade de ambas infecções (Tabela 29).

### *iii) Sinais e Sintomas:*

#### *- Clínicos:*

Com relação aos sinais e sintomas clínicos verificou-se que todos eles tiveram uma maior incidência nas meningites bacterianas, salvo a cefaléia, cuja incidência sobressaiu-se na meningite viral, sendo detectada uma associação negativa, estatisticamente significativa, entre cefaléia e meningite bacteriana; também encontrou-se uma forte associação positiva, significativa, entre esta última e petéquias (Tabela 31). Por outro lado, nenhum dos sinais ou sintomas clínicos apresentados, foram relatados significativamente para a gravidade ou letalidade das meningites, e a magnitude do risco, para a maioria deles, em relação à gravidade, ficou em torno da unidade, denotando associação nula.

Tabela 29: Incidência de Gravidade, Letalidade e Estimativa de Risco das Meningites, Segundo o Sexo - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

	Masc	Fem	RR <sup>a</sup>	IC	P <sub>valor</sub>
--	------	-----	-----------------	----	--------------------

<b>Gravidade</b>	27 (22,3%)	13 (16,5%)	1,36	0,75 - 2,47	0,31
<b>Letalidade</b>	15 (12,4%)	6 (7,6%)	1,63	0,66 - 4,03	0,28

---

<sup>a</sup> Risco relativo do sexo masculino em relação ao feminino

Tabela 30: Tipos de Meningite, Incidência de Gravidade e Letalidade por Grupo Etário - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Idades	Tipos de Meningite						Total	IG <sup>a</sup>	Letalid. <sup>b</sup>
	M. Bact	IG <sup>a</sup>	Letalid. <sup>b</sup>	M.Viral	IG <sup>a</sup>	Letalid. <sup>b</sup>			
<1 ano	30 (21,9%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	9 (14,3%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	39 (19,5%)	6 (15,4%)	9 (23,1%)
1-4	43 (31,4%)	11 (25,6%)	2 (4,7%)	15 (23,8%)	-	-	58 (29%)	11 (19%)	2 (3,4%)
5-14	29 (21,2%)	7 (24,1%)	2 (6,9%)	22 (34,9%)	1 (4,5%)	-	51 (25,5%)	8 (15,7%)	2 (3,9%)
>=15	35 (25,5%)	12 (34,3%)	5 (14,3%)	17 (27%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	52 (26%)	15 (28,8%)	8 (15,4%)
Total	141 (100%)	35 (25,5%)	17 (12,4%)	63 (100%)	5 (7,9%)	4 (6,3%)	200 (100%)	40 (20%)	21 (10,5%)

<sup>a</sup>Incidência de Gravidade; <sup>b</sup>Letalidade

Tabela 31: Incidências e Estimativas de Risco de Apresentação dos Sinais e Sintomas Encontrados nas Meningites Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Sinais e Sintomas	Tipos de Meningite			Dados Estatísticos <sup>b</sup>		
	M.Bact.	M.viral	Total	RR	IC	P <sub>valor</sub>
Febre	137 (100%)	61 (96,8%)	198 (99%)	-	-	-
Cefaléia	62 (45,3%)	45 (71,4%)	107 (53,5%)	0,63	0,50 - 0,81	0,0005
Vômito	108 (78,8%)	49 (77,8%)	157 (78,5%)	1,01	0,87 - 1,19	0,87
S. inesp. <sup>a</sup>	69 (48,9%)	24 (38,1%)	93 (45,6%)	1,28	0,90 - 1,84	0,15
Petéquias	67 (47,5%)	7 (11,1%)	74 (36,3%)	4,40	2,14 - 9,03	0,0000
Hipertensão	10 (7,1%)	3 (4,8%)	13 (6,4%)	1,53	0,44 - 5,38	0,37

<sup>a</sup>Sinais inespecíficos: mialgia, artralgia, dor no corpo, prostração, anorexia e mal estar; <sup>b</sup>Dados estatísticos calculados em relação à presença de meningite bacteriana ou viral e o risco de apresentar estes sinais e sintomas clínicos.

**- Neurológicos:**

A incidência dos sinais neurológicos também foi mais acentuada nas infecções bacterianas, com exceção da hidrocefalia, a qual só apareceu em 1 caso de meningite viral. Alguns destes sinais foram relatados significativamente para o tipo de meningite em questão, podendo-se constatar que, pacientes com meningite bacteriana, apresentam um risco bem maior, do que aqueles com meningite viral, de ter um envolvimento neurológico, quais sejam, alteração de conduta, alteração de pares cranianos, convulsão e estágio III de gravidade, ou seja, torpor e coma (Tabela 32). Com relação à letalidade, observou-se uma série de associações, entre manifestações clínicas, com destaque para a presença dos sinais meníngeos, como associação negativa, enquanto que, as demais, também estatisticamente significativas, foram positivas (Tabela 33). Evidenciou-se também, não haver relato de óbito em pacientes portadores de infecção bacteriana, que tenham apresentado ataxia, ventriculite, parestesia ou paresias, lembrando contudo que, estas últimas se referem apenas aqueles pacientes que não evoluíram para plegias.

Em se tratando de meningites virais, algumas considerações se fazem necessárias: além do pequeno número de óbitos e casos graves incidentes, apenas 4 e 5 respectivamente, dificultarem a avaliação das associações, todos eles ocorreram em pacientes com MHSV, motivos pelos quais, estes, em relação a cada manifestação neurológica, serão apenas relatados. Em cem por cento dos pacientes que foram a óbito evidenciou-se a presença de sinais meníngeos e alterações graves de consciência, bem como alteração de fontanela, no único óbito ocorrido em menor de 1 ano. Por outro lado, 75% (3) dos pacientes que tiveram, no decorrer da doença, alteração de pares cranianos ou convulsão, morreram, enquanto que, naqueles pacientes que apresentaram alteração de tônus muscular, paresias, plegias, hidrocefalia e/ou atitudes de descerebração, num total de 4, a letalidade foi de 100%.

**- Estágios de Gravidade**

**Verificando-se a letalidade, segundo os estágios de gravidade, pode-se observar que o estágio III foi o que apresentou as maiores incidências de óbito, em ambos os tipos de meningite, sendo a ele atribuído um excesso de risco, nas bacterianas, de 18,6% em relação ao estágio I, e 17,6% ao estágio II, enquanto que, no total de meningites, estes riscos atribuíveis foram de 29,4 e 26,2%, respectivamente. Outro dado interessante foi a ausência de letalidade nos pacientes portadores de meningite viral, enquadrados nos dois primeiros estágios de gravidade, denotando que, neste estudo, esta infecção não apresentou risco de morte para os casos em que não houve alterações graves de consciência. Porém, naqueles casos em que estas alterações ocorreram, a letalidade foi muito maior do que nos portadores de meningite bacteriana em idêntica condição de gravidade (Tabela 34)**

Tabela 32: Incidências e Estimativas de Risco de Apresentação dos Sinais Neurológicos Durante a Evolução das Meningites Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Sinais Neurológicos	Tipos de Meningite			Dados Estatísticos <sup>c</sup>		
	M.Bact	M.Viral	Total	RR	IC	P <sub>valor</sub>
Sinais Meníngeos	123 (89,8%)	51 (81%)	174 (87%)	1,11	0,97 - 1,27	0,08
Alteração de Fontanela <sup>a</sup>	20 (66,7%)	3 (33,3%)	23 (59%)	2,00	0,77 - 5,21	0,07
Estágio III	35 (25,5%)	5 (7,9%)	40 (20%)	3,22	1,32 - 7,83	0,003
Alteração de Conduta	70 (51,1%)	9 (14,3%)	79 (39,5%)	3,58	1,91 - 6,69	0,000
Alteração de Memória	1 (0,7%)	1 (1,6%)	2 (1%)	0,46	0,03 - 7,23	0,53
Convulsão	30 (21,9%)	4 (6,3%)	34 (17%)	3,45	1,27 - 9,37	0,006
Tremor	3 (2,1%)	1 (1,6%)	4 (2%)	1,38	0,15 - 13,0	0,62
Ataxia	2 (1,4%)	1 (1,6%)	3 (1,5%)	0,92	0,08 - 9,96	0,68
Alteração Pares Cranianos	26 (19%)	4 (6,3%)	30 (15%)	2,99	1,09 - 8,20	0,02
Alteração Tônus Muscular <sup>b</sup>	6 (4,4%)	1 (1,6%)	7 (3,5%)	2,76	0,34 - 22,4	0,29
Paresias <sup>b</sup>	2 (1,4%)	1 (1,6%)	3 (1,5%)	0,92	0,08 - 9,96	0,68
Plegias <sup>b</sup>	5 (3,5%)	1 (1,6%)	6 (2,9%)	2,30	0,27 - 19,3	0,38
Parestesias	3 (2,1%)	-	3 (1,5%)	-	-	-
Ventriculite	3 (2,1%)	-	3 (1,5%)	-	-	-
Hidrocefalia	-	1 (1,6%)	1 (0,5%)	-	-	-
Decorticação	1 (0,7%)	-	1 (0,5%)	-	-	-
Descerebração	3 (2,2%)	2 (3,2%)	5 (2,5%)	0,69	0,12 - 4,03	0,50

<sup>a</sup> crianças < 1 ano (Meningites Bacterianas - n = 39; Meningites Virais - n = 9);  
<sup>b</sup> sintomas excludentes com prioridade para a manifestação mais grave apresentada; <sup>c</sup> Dados estatísticos calculados com relação às meningites bacterianas e virais e o risco da presença dos respectivos sinais neurológicos.

Tabela 33: Letalidade e Estimativa de Risco para a Letalidade das Meningites, Segundo Manifestações Clínicas Apresentados no Decorrer da Doença - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Manifestações Clínicas	Meningites Bacterianas				Total de Meningites			
	Letalidade	RR	IC	P <sub>valor</sub>	Letalidade	RR	IC	P <sub>valor</sub>
Cefaléia	4 (6,5%)	0,37	0,13 - 1,08	0,054	7 (6,5%)	0,43	0,18 - 1,03	0,05
Vômito	11 (10,2%)	0,49	0,20 - 1,22	0,12	14 (8,9%)	0,55	0,24 - 1,27	0,13
Sin. Inespecíf.	6 (9%)	0,57	0,22 - 1,45	0,23	8 (8,8%)	0,74	0,32 - 1,70	0,47
Petéquias	6 (9%)	0,57	0,22 - 1,45	0,23	7 (9,5%)	0,85	0,36 - 2,01	0,71
Hipertensão	2 (20%)	1,69	0,45 - 6,39	0,36	3 (23,1%)	2,40	0,81 - 7,10	0,14
Sin. Meníngeos	10 (8,1%)	0,16	0,07 - 0,36	0,000	14 (8%)	0,30	0,13 - 0,67	0,003
Alt. Fontanela <sup>a</sup>	7 (35%)	3,50	0,50 - 24,7	0,15	8 (34,8%)	5,57	0,77 - 40,2	0,04
Estágio III	9 (25,7%)	3,28	1,37 - 7,84	0,009	13 (32,5%)	6,50	2,89 - 14,6	0,00
Convulsão	10 (33,3%)	7,14	2,12 - 12,2	0,000	13 (38,2%)	7,93	3,57 - 17,6	0,000
Alt. Pares								
Cranianos	5 (19,2%)	1,78	0,69 - 4,61	0,19	8 (26,7%)	3,49	1,58 - 7,69	0,001
Alt. Tônus								
Muscular <sup>b</sup>	5 (41,7%)	4,34	1,84 - 10,2	0,007	7 (50%)	6,64	3,21 - 13,7	0,000
Plegias <sup>b</sup>	2 (40%)	3,52	1,09 - 11,4	0,12	3 (50%)	5,39	2,16 - 13,4	0,001

<sup>a</sup> crianças < 1 ano (Meningites Bacterianas - n = 39; Meningites Virais - n = 9); <sup>b</sup> sintomas excludentes com prioridade para a manifestação mais grave apresentada.

Tabela 34: Letalidade em Relação aos Estágios de Gravidade nas Meningites Bacterianas e Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

	Estágio I	Estágio II	Estágio III
M. Bact	2 (7,1%)	6 (8,1%)	9 (25,7%)
M. Viral	-	-	4 (80%)
Total	2 (3,1%)	6 (6,3%)	13 (32,5%)

*iv) Liquor:*

As citologia, citomorfologia e bioquímica líquórica tiveram uma variação importante entre os dois tipos de meningite, sendo sugerida a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias, como pode ser observado na tabela 35. Em relação aos padrões normais, as meningites bacterianas apresentaram valores significativamente elevados de leucócitos, polimorfos e proteína, ao passo que nas virais a celularidade manteve-se em níveis ligeiramente elevados com um percentual de monócitos predominante e uma ligeira elevação protéica. A glicose, como era de se esperar, nas infecções bacterianas, apresentou níveis inferiores aos normais, à diferença das virais, onde não se constatou uma variação importante.

Tabela 35: Citologia, Citomorfologia e Bioquímica Líquórica das Meningites Bacterianas e Virais - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningite	M. Bact	M. Viral	Total
	$\mu^a$	$\mu^a$	$\mu^a$
Leucócitos	6049.7cél/mm <sup>3</sup> (1- +10.000)	255cél/mm <sup>3</sup> (14- 896)	4298.1cél/mm <sup>3</sup> (1- +10.000)
Polimorfos	94% (0-100)	45.8% (2-97)	83.1% (2-100)
Glicose	14.9 mg/dl (0-100)	42.7mg/dl (13-63)	23.4mg/dl (0-100)
Proteína	562.3 mg/dl (20-1350)	70.8 mg/dl (16-300)	414.2 (16-1350)

<sup>a</sup>  $\mu$  = Média.

**- Leucócitos:**

Em função do limite superior de células no LCR, estabelecido para as meningites virais, optou-se pelo valor de 500 cél/mm<sup>3</sup>, a fim de avaliar a existência de associações, as quais não foram detectadas em relação à gravidade. Já com a letalidade, observou-se que, embora sem significância estatística, nas meningites virais, pacientes com leucócitos acima do referido valor, tendem a morrer mais, enquanto que, naqueles portadores de meningites bacterianas, número de células acima daquele patamar, representa um fator de proteção. Nos pacientes, portadores de infecção bacteriana, também foi evidenciado um risco 4,97 (IC= 2,90 – 8,54 e P<sub>valor</sub>= 0,00) vezes maior de ter a quantidade de leucócitos, no LCR, superior à supracitada (Tabela 36).



**- Morfologia Liquórica:**

Quanto à celularidade líquórica, em relação à morfologia, notou-se que os casos de meningite bacteriana têm um risco muito maior de ter a proporção de PMN superior a 50%, quando comparada com a viral, com RR = 12,94 (IC= 4,33 – 38,7 e P<sub>valor</sub>= 0,00). Dentre as infecções bacterianas, porém, vale ressaltar que 100% dos pacientes que foram a óbito tinham PMN, no LCR, acima do referido percentual, ao passo que, nas virais, embora valores acima de 50%, representassem um risco bem maior, para a letalidade, com significância estatística, também foram vistos óbitos em pacientes com percentual de PMN inferior àquele (Tabela 36). Níveis elevados de PMN também foram relatados significativamente para a gravidade das meningites virais.

**- Glicose:**

A glicose no LCR foi trabalhada em 2 níveis, quais sejam, menor do que 40mg/dl, nas virais, e menor do que 20 mg/dl, nas bacterianas, sendo observado que, nas primeiras, os riscos para gravidade e letalidade foram grandes e idênticos entre si, embora com IC amplos, incluindo a unidade. Nas meningites bacterianas entretanto, evidenciou-se que, além de não existir relato para a gravidade da doença, a associação encontrada para a letalidade é relativamente pequena, levando-se à constatação que, no presente estudo, níveis mais baixos de glicose foram muito mais importantes para a gravidade e letalidade das infecções virais, quando comparado com as bacterianas. Ainda notou-se que, estas últimas, têm uma tendência a apresentar níveis de glicose inferiores a 40 mg/dl, com RR = 2,33 (IC= 1,66 – 3,27 e P<sub>valor</sub>= 0,00) (Tabela 36).

**- Proteína**

Também a proteína foi trabalhada em dois níveis, quais sejam, maior de 100mg/dl, nas meningites virais e, maior do que 200mg/dl, nas bacterianas, verificando-se que, níveis superiores de proteína, estiveram mais associados às gravidade e letalidade das meningites virais. Porém, a sua ocorrência foi mais relatada para a presença de infecções bacterianas, com RR = 5,86 (IC= 3,19 – 10,8 e P<sub>valor</sub>=0,00), para níveis superiores a 100

mg/dl.

Tabela 36: Estimativas de Risco para as Gravidade e Letalidade das Meningites, em Relação aos Componentes Liquóricos - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Gravidade	LCR	Meningite Bacteriana			Meningite Viral		
		RR	IC	P <sub>valor</sub>	RR	IC	P <sub>valor</sub>
	Leucócitos >500mg/mm <sup>3</sup>	0,91	0,41 - 2,03	0,51	1,18	0,15 - 9,58	0,63
	PMN > 50%	0,77	0,15 - 3,93	0,60	3,63	1,17 - 11,2	0,01
	Glicose < 40mg/dl	0,84	0,38 - 1,88	0,44	3,36	0,32 - 35	0,31
	Glicose < 20 mg/dl	1,15	0,57 - 2,31	0,69	9,33	1,14 - 76,3	0,15
	Proteína > 100mg/dl	1,21	0,53 - 2,79	0,65	4,00	0,77 - 20,7	0,14
	Proteína >200 mg/dl	2,27	0,87 - 5,96	0,067	-	-	-
<b>Letalidade</b>							
	Leucócitos >500mg/mm <sup>3</sup>	0,49	0,18 - 1,34	0,16	1,58	0,18 - 0,77	0,54
	PMN > 50%	-	-	-	5,88	0,81 - 42,6	0,02
	Glicose < 40mg/dl	0,60	0,19 - 1,92	0,31	3,36	0,32 - 35	0,31
	Glicose < 20 mg/dl	1,47	0,44 - 4,91	0,38	9,33	1,14 - 76,3	0,15
	Proteína > 100mg/dl	0,94	0,29 - 3,01	0,57	6,00	0,96 - 37,4	0,09
	Proteína >200 mg/dl	1,25	0,38 - 4,15	0,50	-	-	-

## 2.1.2. Comparação entre Meningites por Agente Etiológico:

### *i) Meningites Bacterianas:*

Quando se procede à comparação dos diversos agentes, encontra-se que os riscos para as gravidade e letalidade variaram muito entre eles, sendo a MP encontrada como a infecção mais grave e que mais conduziu a óbito, apresentando um excesso de risco para a letalidade, em relação à MHib de 20.2% e, em relação à MM, de 28.3%. Sendo considerada a segunda na causação de estados graves e óbitos, a MHib, quando comparada à MM,

foi responsável por um excesso de risco para a letalidade, de 8,2%. A MM, por sua vez, pode ser considerada como a mais branda de todas, tendo sido encontrada como fator de proteção para o óbito, embora sem significância estatística, e, fator de risco, relativamente pequeno, para a gravidade, quando comparada com as demais meningites bacterianas (Tabela 37).

Tabela 37: Estimativa de Risco para Gravidade e Letalidade das Meningites, por Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Tipos de Meningites	Gravidade			Letalidade		
	RR	IC	P <sub>valor</sub>	RR	IC	P <sub>valor</sub>
MM	1,65	0,94 - 2,90	0,076	0,49	0,62 - 1,21	0,11
MHib	0,71	0,28 - 1,84	0,47	1,51	0,55 - 4,14	0,31
MP	2,25	1,21 - 4,19	0,025	4,50	2,06 - 9,83	0,001

**- MM:**

As principais manifestações clínicas associadas significativamente à letalidade da MM são, alteração do tônus muscular, convulsão, alteração de pares cranianos e presença de hipertensão no decorrer da doença. Além destes, também foi evidenciado que pacientes classificados no estágio III, tiveram um aumento expressivo do risco de morrer. Por outro lado, embora sem significância estatística, a presença dos sinais meníngeos conferiu uma grande proteção em relação à letalidade. É de conveniente citação, o fato de que os 9 casos ocorridos em menores de 1 ano, nos quais foi relatada a presença de alteração de fontanela, sobreviveram à doença. Outro fato importante diz respeito às características liquóricas, já que não houve óbitos de pacientes com número de leucócitos inferior a 500/mm<sup>3</sup>, 3 casos, ou proporção de PMN menor que 50%, 2 casos. Com relação à gravidade, o destaque ficou por conta dos níveis de proteína acima de 200mg/dl e da presença de hipertensão, como associações positivas (Tabelas 38).

**- MHib:**

Nos pacientes portadores de MHib nenhuma manifestação clínica ou

característica liquórica foi relatada significativamente para letalidade ou gravidade. Entretanto, as associações positivas que mais ressaíram para a letalidade foram a presença de petéquias e alteração de tônus muscular. Chama-se a atenção para o fato de que nenhum paciente com manifestação de sinais meníngeos, cefaléia, hipertensão ou proporção de PMN inferior a 50%, foi a óbito. As associações de proteção encontradas, ainda em relação à letalidade, foram, número de células presentes no liquor superior a 1000/mm<sup>3</sup>, e níveis de glicose inferior a 20 mg/dl. Já com relação à gravidade, o maior risco apresentado se deveu à presença de outras doenças associadas, enquanto que, os fatores de proteção foram os níveis de glicose, menor que 20mg/dl, e de proteína, maior que 200mg/dl (Tabela 38).

**- MP:**

A MP, por sua vez, teve relato de associação positiva significativa, para a letalidade, apenas com convulsão, enquanto que, negativa, com sinais meníngeos e cefaléia. Apesar da falta de significância estatística, foram evidenciadas ainda associações com o estágio III e níveis de glicose inferior a 20mg/dl. Também não houve a constatação de óbitos em pacientes com proporção de PMN menor que 50%. Com respeito à gravidade da MP não foi evidenciada a presença de qualquer associação estatisticamente significativa, tendo sido encontrado apenas os níveis de glicose inferiores a 20mg/dl, como associação positiva digna de nota (Tabela 38).

**Tabela 38: Estimativas dos Riscos de Manifestações Clínicas e Características Laboratoriais Associadas à Gravidade e Letalidade das Meningites Bacterianas por Agente Etiológico Específico - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.**

Fatores Associados à Gravidade	MM			MHib			MP		
	RR	IC	P <sub>valor</sub>	RR	IC	P <sub>valor</sub>	RR	IC	P <sub>valor</sub>
Cefaléia	0.77	(0.38-1.55)	0.46	-	-	-	0.67	(0.23-1.92)	0.39

Hipertensão	2.76 (1.14-6.68)	0.16	1.47 (0.19-11.3)	0.58	1.29 (0.29-5.77)	0.65
Petéquias	1.28 (0.57-2.90)	0.55	-	-	0.81 (0.15-4.42)	0.66
Sin.Meningeos	0.62 (0.20-1.92)	0.38	1.05 (0.13-8.52)	0.73	0.78 (0.17-3.49)	0.65
Doenças Associadas	1.17 (0.57-2.39)	0.68	2.86 (0.49-16.62)	0.27	0.57 (0.10-3.41)	0.46
Leucócitos>1.000	1.14 (0.39-3.30)	0.55	-	-	0.67 (0.23-1.92)	0.39
Polimorfos> 50%	0.51 (0.12-2.14)	0.46	-	-	-	-
Glicose<20mg/dl	1.20 (0.51-2.85)	0.67	0.39 (0.07-2.25)	0.31	2.73 (0.41-18.3)	0.26
Proteína>200mg/dl	3.29 (0.84-12.9)	0.047	0.47 (0.08-2.76)	0.38	-	-
<b>Fatores</b>						
<b>Associados à</b>						
<b>Letalidade</b>						
Cefaléia	0.84 (0.18-3.93)	0.57	-	-	0.11 (0.02-0.76)	0.004
Hipertensão	5.80 (0.95-35.5)	0.059	-	-	1.50 (0.32-6.94)	0.59
Petéquias	0.90 (0.18-4.65)	0.61	4.17 (0.73-23.9)	0.28	0.94 (0.17-5.30)	0.73
Sin.Meningeos	0.29 (0.04-2.06)	0.22	-	-	0.28 (0.13-0.59)	0.11
Alt.Fontanela <sup>a</sup>	-	-	0.88 (0.07-11.5)	0.73	-	-
Convulsão	6.50 (1.48-28.6)	0.029	1.70 (0.28-10.3)	0.46	3.75 (0.95-14.8)	0.052
Alt.Pares	5.92 (1.34-26.2)	0.037	0.95 (0.12-7.72)	0.73	0.39 (0.06-2.57)	0.28
<b>Cranianos</b>						
Alt.Tônus Muscular	14.0 (3.56-55.1)	0.003	2.67 (0.39-8.17)	0.39	0.94 (0.17-5.30)	0.72
Estágio III	5.83 (1.14-29.7)	0.035	1.92 (0.26-14.1)	0.50	2.0 (0.60-6.64)	0.25
Leucócitos >1.000	-	-	0.38 (0.06-2.55)	0.39	0.50 (0.15-1.66)	0.25
Glicose <20mg/dl	1.67 (0.21-13.5)	0.53	0.78 (0.08-7.28)	0.64	2.73 (0.41-18.3)	0.26
Proteína>200mg/dl	1.57 (0.19-12.7)	0.56	0.94 (0.10-8.92)	0.96	0.67 (0.14-3.17)	0.59

<sup>a</sup> crianças < 1 ano (MM - n = 9, MHib - n = 15; MP - n = 6)

### *ii) Meningites Virais:*

No grupo viral, como observado anteriormente, apenas a MHSV apresentou pacientes no estágio III, bem como pacientes que foram a óbito. Também em função do seu pequeno número, impedindo a análise com a obtenção de medidas de associação fidedignas, devido à presença de inúmeras caselas vazias, não houve a análise desta meningite para as gravidade e letalidade, sendo estes relatados a seguir. Nos pacientes que morreram, por este tipo de meningite viral, viu-se que todos haviam sido classificados no estágio III; ademais, 75% (3) destes, apresentaram convulsões, alterações de pares cranianos, bem como, percentual de PMN superior a 50%, enquanto que, em 50% (2), encontrou-se fatores de imunodepressão e alteração do tônus muscular. Apenas 1 paciente manifestou petéquias durante a evolução da doença, teve níveis de proteína superior a 200mg/dl, glicose, abaixo de 40 e, número de células no LCR além de 500/mm<sup>3</sup>, embora, se faça a ressalva de que não se tratasse, necessariamente, do mesmo paciente. Convém aclarar que o único paciente que não apresentou sinais meníngeos, sobreviveu.

## 2.2. Análise Bivariada:

### 2.2.1. Confundimento:

#### *i) Estratificação por Tipo de Meningite:*

Tomando o total de meningites identificadas laboratorialmente, evidenciou-se a presença de “confounding” para a letalidade, em relação à variável “tipo de meningite”, viral ou bacteriana, encontrando-se estimativas ajustadas aquém das brutas, salvo nas alterações de memória, onde foi superior, constatando-se ainda, significância estatística para, além desta última, estágio III de gravidade, convulsão, alteração de pares cranianos, alteração de tônus muscular e plegias, em favor das infecções bacterianas, corroborando o que foi encontrado na análise univariada (Tabela 39). A presença de sinais meníngeos não foi afetada pelo tipo de meningite, mantendo-se a mesma estimativa da análise anterior, sem ajuste (Tabela 33).

Tabela 39: Estimativas de Risco para a Letalidade das Meningites, Segundo Sinais Neurológicos e Componentes do LCR, Ajustada para o Tipo de Meningite - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Sinais Neurológicos	Dados Estatísticos <sup>c</sup>		
	RR <sub>MH</sub> <sup>d</sup>	IC	P <sub>valor</sub>
Alteração de Fontanela <sup>a</sup>	4.50	(0.71-28.4)	0.06

Estágio III	5.08	(2.43-10.6)	0.000
Alteração de Memória	5.73	(0.97-33.7)	0.047
Convulsão	6.65	(3.09-14.31)	0.000
Alteração Pares Cranianos	2.93	(1.38-6.22)	0.004
Alteração Tônus Muscular <sup>b</sup>	5.83	(2.84-12.0)	0.000
Plegias <sup>b</sup>	4.89	(1.92-12.4)	0.002
PMN (> 50%)	7.13	(0.63-80.4)	0.0589
Glicose (<=40mg/dl)	0.95	(0.36-2.52)	0.916
Proteína (>100mg/dl)	1.46	(0.58-3.67)	0.42

<sup>a</sup> crianças < 1 ano (n = 42); <sup>b</sup> sintomas excludentes com prioridade para a manifestação mais grave apresentada; <sup>c</sup>Dados estatísticos calculados com relação às meningites bacterianas e virais e o risco da presença dos respectivos sinais neurológicos; <sup>d</sup> Risco Relativo de Mantel-Haenszel, ajustada para o tipo de meningite, se viral ou bacteriana.

### ii) Estratificação por Agente Etiológico e Idade:

Também observou-se que algumas manifestações clínicas, nas meningites bacterianas, relatadas para a gravidade e/ou letalidade, tiveram as suas estimativas de risco aumentadas ou diminuídas, quando ajustadas para o agente etiológico em questão ou para a idade.

Pode-se contatar, através da estratificação, que todas as variáveis de exposição para a letalidade, tiveram as suas estimativas com efeitos abrandados, salvo a variável estágio III de gravidade, a qual teve uma pequena diminuição, quando estratificada por agente etiológico, e um relativo aumento, quando estratificado por idade (Tabelas 33 e 40). A única variável que foi relatada para a gravidade da doença e que foi confundida pela idade, foi “sinais meníngeos”, apresentando um menor feito protetor, com  $RR_{MH}=0,65$  (IC=0,30 – 1,41 e  $P_{valor}=0,34$ ).

Tabela 40: Estimativas de Risco para a Letalidade das Meningites Bacterianas - IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/97.

Sinais Clínicos	Dados Estatísticos Ajustados para Agentes Etiológicos Bacterianos			Dados Estatísticos Ajustados para Idade		
	RR <sub>MH</sub>	IC	P <sub>valor</sub>	RR <sub>MH</sub>	IC	P <sub>valor</sub>
	Petéquiass	1,21	0,45 - 3,27	0,72	0,90	0,32 - 2,54
Hipertensão	1,24	0,37 - 4,15	0,73	1,76	0,54 - 5,74	0,34
Convulsão	3.53	(1.50-8.35)	0.002	3.61	(1.54-8.42)	0.002

Estágio III	2.89	(1.24-6.76)	0.013	4.13	(1.59-10.7)	0.002
Alt.Tonus	3.17	(1.39-7.22)	0.007	-	-	-

Infelizmente, nem todas as variáveis de exposição puderam ser submetidas à análise bivariada, devido ao pequeno número de eventos remanescentes em cada célula, quando subdividida em categorias.

#### 2.2.2 – Interação:

Outro ponto interessante, é que assim como na avaliação de “confounding”, também a avaliação da existência de interações foi prejudicada, sendo detectada apenas entre alteração de tônus muscular e agente etiológico bacteriano com relação à letalidade ( $P_{\text{valor}}=0,048$ ). É de conveniente citação entretanto, que embora sem significância estatística, evidenciou-se estimativas díspares, entre as 3 categorias, para glicose ( $P_{\text{valor}}=0,32$ ) e proteína, em relação à gravidade, e petéquias ( $P_{\text{valor}}=0,37$ ), hipertensão, convulsão ( $P_{\text{valor}}=0,52$ ), alteração de pares cranianos ( $P_{\text{valor}}=0,069$ ), estágio III de gravidade ( $P_{\text{valor}}=0,55$ ) e glicose ( $P_{\text{valor}}=0,70$ ), para a letalidade (Tabela 26). Porém, cabe a ressalva que, mesmo dentre estas variáveis, duas delas, não puderam ser testadas para a interação, proteína e hipertensão.

#### 2.3 – Análise Multivariada:

Para o ajuste dos modelos multivariados foram inicialmente incluídas todas variáveis que, através das análises uni e bivariada foram detectadas como estatisticamente significativas, bem como, aquelas com plausibilidade biológica justificada, de acordo com os critérios preconizados por Hosmer e Lemeshow (*Hosmer & Lemeshow, 1989*). Foram feitos 5 modelos de ajustes diferentes, sendo 1 para a detecção dos fatores preditores para a gravidade, outro para a letalidade, outro para identificar as manifestações clínicas e laboratoriais mais associadas aos tipos de meningite em estudo, e os outros 2 para estimar gravidade e letalidade das meningites.

Novamente relata-se o fato da impossibilidade da análise multivariada das meningites virais, quanto às gravidade e letalidade das mesmas, devido à pequena quantidade de eventos observados.

#### ***i) Ajuste Multivariado para a Gravidade das Meningites Bacterianas:***



De forma idêntica às análises anteriores, não foi identificado nenhum preditor, estatisticamente significativo, para a gravidade da doença. Entretanto, verificando-se as estimativas do RR viu-se que as associações mais fortes e, com plausibilidade biológica suficiente para ser mantida no modelo, foram idade e agentes etiológicos. É importante ressaltar, entretanto, que algumas outras variáveis, como por exemplo hipertensão e paralisias dentre outras, também tiveram estas estimativas bem vultuosas, porém, além da carência de aceitação biológica, para algumas, estas estimativas foram ocasionadas pela falta de estabilidade do modelo, devido ao pequeno número de ocorrência de sucesso em tais variáveis, gerando estimativas fora da realidade, com intervalos de confiança e erros padrão excessivamente grandes (Hosmer & Lemeshow, 1989).

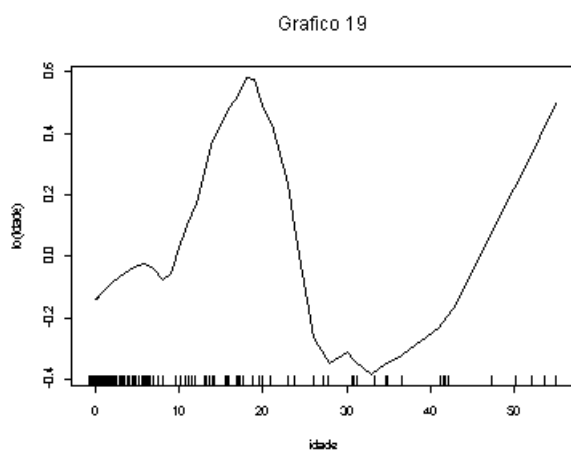
Ainda, na construção deste modelo, as M Hib, assim como os pacientes menores de 1 ano, foram tomados como referência para as demais categorias das variáveis “Agente Etiológico” e “Grupos de Idade”, por se tratarem daquelas com o menor número de pacientes no estágio III. Neste modelo ajustado, apesar da falta de significância estatística de todas as variáveis em questão, corroborou-se a maior gravidade da MP, com estimativa de risco maior do que a apontada pela análise bivariada, em relação às demais meningites bacterianas. Quanto às faixas etárias, os pacientes com 15 anos ou mais foram encontrados como os maiores preditores para a gravidade da doença (Tabela 41).

Tabela 41: Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Gravidade das Meningites Bacterianas Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.

Variáveis	Coefficientes de Regressão	Odds Ratio	IC	P <sub>valor</sub>
MM	0.4320	1,54	0,44 - 5,41	< 0,60
MP	1.1550	3,17	0,71 - 14,2	< 0,20
1 a 4 anos	0.6070	1,83	0,52 - 6,45	< 0,40
5 a 14 anos	0.4256	1,53	0,38 - 6,14	< 0,60
>= 15 anos	0.7090	2,03	0,56 - 7,37	< 0,30

Também procedeu-se a este ajuste pela função GAM (modelos

aditivos generalizados), o qual é mais flexível, alisando os resíduos, encontrando-se que as idades de maior gravidade em relação às meningites estão entre 10 e 25 anos, aproximadamente, voltando a um novo pico nos maiores de 50 anos. É interessante observar porém, que estes últimos não apresentam a mesma importância do grupo anterior, por se tratarem de apenas alguns outliers dentro desta coorte (Gráfico 19).



***ii) Ajuste Multivariado para a Letalidade das Meningites Bacterianas:***

No modelo multivariado para a letalidade, a MM e o grupo de 1 a 4 anos, foram as categorias referências das respectivas variáveis. Neste ajuste encontrou-se que o risco estimado para a letalidade da MP aumentou em relação à análise bivariada, mantendo entretanto, a significância estatística. Fato idêntico ocorreu em relação ao estágio III de gravidade, enquanto que, a presença de sinais meníngeos foi um fator de proteção maior do que o anteriormente detectado (Tabela 42).

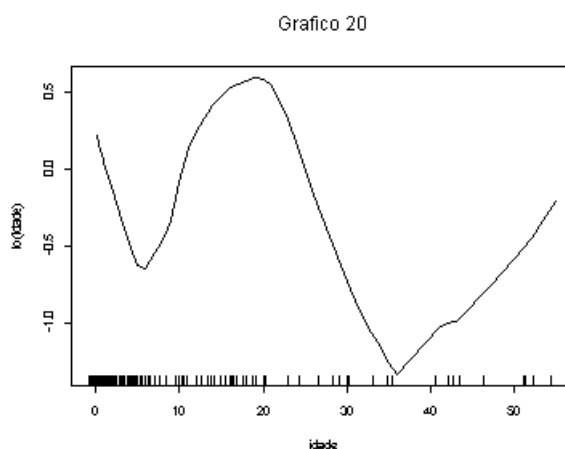
A idade foi mantida neste modelo não só pela sua plausibilidade biológica, mas também, por ser fator de confundimento, com relação ao estágio III, sendo aqui também detectado um maior risco para os menores

de 1 ano, seguido dos pacientes com 15 anos ou mais.

**Tabela 42 : Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Letalidade das Meningites Bacterianas Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.**

Variáveis	Coeficientes			
	de Regressão	Odds Ratio	IC	P <sub>valor</sub>
MHib	0.1714	1,19	0,21 - 6,72	< 0,90
MP	1.8110	6,12	1,33 - 28,1	< 0,04
< 1 ano	1.3527	3,87	0,52 - 28,5	< 0,10
5 a 14 anos	0.5401	1,72	0,18 - 16,1	< 0,50
>= 15 anos	0.7562	2,13	0,29 - 1,5	< 0,40
<b>Sinais</b>				
Meníngeos	-2.5294	0,08	0,02 - 0,40	< 0,01
Estágio III	1.7305	5,64	1,48 - 21,5	< 0,02

Procedendo-se ao ajuste pela função GAM, verificou-se um menor risco para a letalidade ocorreu nas idades entre 30 e 40 anos, enquanto que maior pico de óbitos ocorreu na idade de 20 anos e proximidades, seguido dos menores de 1 ano (Gráfico 20).



### ***iii) Ajuste Multivariado para Estimativa do perfil das Manifestações Clínicas e Laboratoriais nas Meningites Bacterianas:***

Nesta construção de modelo, torna-se bem aparente o problema amostral, desestabilizando o modelo e gerando estimativas extremamente imprecisas. Algumas destas estimativas, como por exemplo, o percentual de PMN ou número de leucócitos no LCR, foram muito altas, com P<sub>valores</sub> extremamente significativos, mas com intervalos de confiança enormes, que

pouco conseguem dizer acerca da real magnitude das associações.

O que se observou foi que, das manifestações clínicas, apenas as petéquias têm uma associação com as meningites bacterianas, enquanto que, das laboratoriais, todos os componentes do LCR, com as mesmas características previamente citadas, na análise univariada, foram relatados para a meningite bacteriana. Também se constatou um grande aumento nas estimativas, quando comparada às encontradas pelas demais análises, anteriormente realizadas (Tabela 43)

**Tabela 43: Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Estimativa do Perfil das Manifestações Clínicas e Laboratoriais das Meningites Bacterianas Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.**

Variáveis	Coefficientes de Regressão	Odds Ratio	IC	Pvalor
Petéquias	2.5088	12,29	2,51 - 60,16	< 0.002
Leucócitos	2.7972	16,40	3,57 - 75,34	< 0.001
PMN	3.6057	36,8	6,76 - 200,5	< 0.001
Glicose	1.8789	6,55	1,60 - 26,81	< 0.002
Proteína	1.8109	6,12	1,36 - 27,48	< 0.02

**iv) Ajuste Multivariado para Estimativa do perfil de gravidade das Meningites Bacterianas e Virais:**

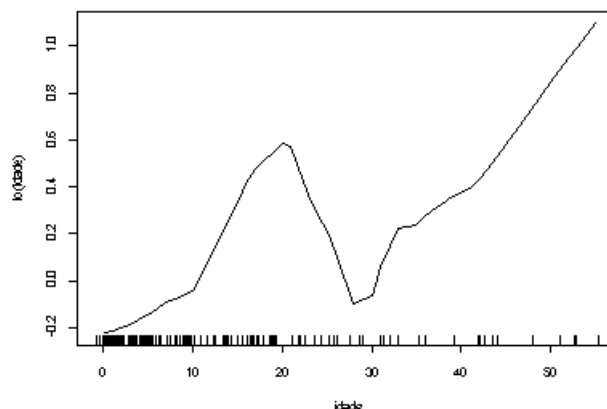
Por este modelo confirmou-se que, mesmo controlando para a idade, a meningite bacteriana teve um risco muito maior do que a viral de se apresentar com comprometimento grave do sensorio, sendo inclusive, este risco aumentado, quando comparado com a análise univariada (Tabela 44). Outrossim, nas idades, corroborou-se o maior risco para pacientes com 15 anos ou mais, o que pode ser visualizado no gráfico 21, ajustado pela função GAM, onde após os 10 anos, a curva de gravidade sofre um aumento mais acentuado, declinando próximo aos 30 e voltando a subir, com alguns pocos outliers.

**Tabela 44: Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Estimativa da Gravidade das Meningites Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.**

Variáveis	Coefficientes de Regressão	Odds Ratio	IC	Pvalor
Tipo	1,430	4,18	1,54-11,4	< 0,002
1-4 anos	0,290	1,34	0,44-4,03	< 0,70

5-14 anos	0,256	1,29	0,40-4,20	< 0,60
>= 15 anos	0,949	2,58	0,88-7,61	< 0,10

Grafico 21



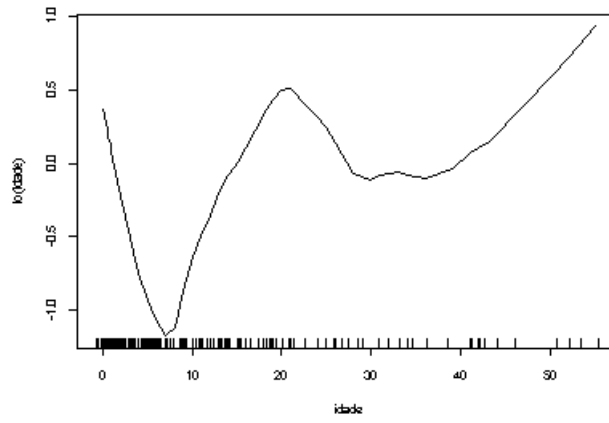
**v) Ajuste Multivariado para Estimativa do perfil de letalidade das Meningites Bacterianas e Virais:**

Com respeito à letalidade, ajustada pela idade, observou-se uma aumento do risco, para as meningites bacterianas, em relação às virais, embora sem significância estatística. Já as idades, quando comparadas com a análise univariada, tiveram seus riscos aumentados nos menores de 1 ano, bem como nos de 15 anos ou mais, o que pode ser evidenciado no gráfico 22, no qual procedeu-se ao ajuste pela função GAM (Tabela 45).

**Tabela 45: Resultados Estatísticos da Análise de Regressão Logística, para a Letalidade das Meningites Ocorridas no IEISS - Rio de Janeiro - 11/11/96 a 10/06/94.**

Variáveis	Coefficientes de Regressão	Odds Ratio	IC	Pvalor
Tipo	0,572	1,91	0,59-6,12	< 0,20
<1 ano	0,727	8,36	1,70-41,1	< 0,002
5-14 anos	0,622	1,26	0,17-9,32	< 0,80
> 15 anos	0,752	5,33	1,08-26,4	< 0,05

Grafico 22



## V - DISCUSSÃO:

Neste estudo, um grande percentual de casos ainda permaneceu sem identificação etiológica. Isto pode dever-se à sensibilidade das técnicas utilizadas para a identificação bacteriana ou viral, como também, à possibilidade de existir outros patógenos que não foram investigados, e que têm sido relatados em numerosos estudos (*Jeffery et al., 1997; Read et al., 1997; Richardson, 1996; Schuchat et al., 1997; Segreti & Harris, 1996; Sigurdardóttir et al., 1994*).

De modo igual à literatura universal, os 3 patógenos bacterianos mais encontrados, na causação de meningite, foram a NM, o SP e o Hib (*Berg et al., 1996; Christie, 1969; Dagan et al., 1994; Gomes et al., 1996; Segreti & Harris, 1996; Thikomirov et al., 1997*). Destes, sobressaiu-se a NM (*Sigurdardóttir et al., 1994*), provavelmente em função do total de doentes atendidos no IEISS. Este hospital, apesar de concentrar quase 75% dos casos de meningite do Rio de Janeiro, integra seu universo com pessoas representantes de um nível sócio econômico baixo, em condições desfavoráveis de habitação (aglomeração, moradias pequenas, etc...), na sua grande maioria, fato este relatado de forma detalhada por Barroso, como fator associado a uma maior risco de contrair a doença (*Barroso, 1994*).

Dentre as meningites virais destacaram-se, pela freqüência, as ME, fato este concordante com resultados de estudos anteriores (*Cavalcanti, 1994; Donald et al., 1996; McIntyre & Keen, 1993; Read et al., 1997*). Outro achado de realce foi a ocorrência de um percentual significativo de MHSV, coincidindo, atualmente, com uma importância crescente, em todo o mundo, como agente etiológico na causação das meningites a liquor claro (*Dennet et al., 1997; Johnson, 1996; Marton et al., 1996; Sivertsen & Christensen, 1996*). A detecção do vírus da caxumba demonstra que este agente está presente em alta incidência na população, em contraposição com estudos em países com vacinação em grande escala, onde não são encontrados nenhum, ou apenas alguns poucos casos de MC (*Jeffery et al., 1997; Read et al., 1997; Schuchat et al., 1997; Segreti & Harris, 1996; Sigurdardóttir et al., 1994*). Por outro lado, estudos de grande abrangência em populações não vacinadas, mostram percentuais de detecção para este vírus, em pacientes com meningite, similares aos achados neste estudo. Desta forma, observa-se que, a introdução rotineira

da vacina para este vírus, tem provocado uma diminuição da infecção nas meninges (*Centers for Disease Control, 1989*). Só para ilustrar a queda na incidência desta doença, em 1967, portanto, antes da vacina, nos Estados Unidos, foram registrados 185.691 casos, contra 2.982 em 1985 e, apenas 1.692, em 1993, após a vacinação (*Centers for Disease Control, 1989*).

A média de idade encontrada nos pacientes da coorte de meningite bacteriana foi baixa, aproximadamente 10 anos, em discordância com outro estudo que encontrou uma média de 25 anos (*Schuchat et al., 1997*). Acredita-se que esta discrepância deva-se ao agente etiológico predominante no atual estudo, a NM, a qual atinge principalmente crianças e adolescentes, menores de 15 anos (*Barroso, 1994*). Assim, coincidindo com os achados de Tikhomirov, mais de 50% dos casos desta meningite ocorreram até os 5 anos de idade (*Tikhomirov, 1997*). Ainda contribuindo para a média encontrada, o Hib, segundo agente na causação de meningite, nesta coorte, apresentou-se com a distribuição quase idêntica à reportada pela literatura, entre 3 meses e 6 anos (*Willet, 1994*).

A grande representatividade da MHib, no atual estudo, reflete a ausência da vacina anti-Hib, como integrante do Programa Nacional de Imunizações, fato este que nos coloca em situação de contraste com alguns países desenvolvidos, onde, atualmente, esta vacina faz parte da rotina e esta meningite tem tido uma acentuada queda na sua incidência, ocupando, em alguns deles, um dos últimos lugares na causação desta enfermidade (*Schuchat et al., 1997*).

Nas MP, MHib e MBmf, encontrou-se a predominância do sexo masculino, fato consistente com uma gama de estudos previamente relatados (*Berg et al., 1996; Dagan et al., 1994; Daoud et al., 1996; Gomes et al., 1996*), enquanto que, nas MM não houve qualquer diferenciação marcante, assim como, em estudo prévio realizado no mesmo hospital (*Barroso, 1994*).

O fato de mais de 50% dos casos de meningite viral dar-se em crianças menores de 7 anos, mostra que esta é uma doença importante na infância; padrão este, também registrado na literatura internacional (*Alexander et al., 1994; Donald et al., 1996; McIntyre & Keen, 1993; Rotbart, 1995*). Contudo, parte das infecções se apresentaram, neste estudo, em adultos, coincidindo com os achados de Sivertsen, Dennett, Marton e Ashweel,



dentre outros (Ashwell et al., 1996; Dannet et al., 1997; Marton et al., 1996; Sivertsen & Christensen, 1996). Na MC houve um grande predomínio do gênero masculino, coincidindo com a literatura (McIntyre & Keen, 1993), o mesmo não ocorrendo nas demais meningites virais. Entretanto, por se tratar de uma amostragem muito pequena, fica inviabilizada qualquer tentativa de análise.

Embora não se possa falar em sazonalidade, devido ao pequeno período de estudo, todos os casos de MC apresentaram-se entre os meses de novembro e dezembro, o mesmo não acontecendo com as demais meningites virais, o que pode sugerir a existência de uma maior apresentação em determinados meses do ano, por parte do vírus da caxumba. Entretanto, a existência destes casos pode, também, estar relacionada com a campanha de vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral - *MMR*), realizada neste período, já que estudos feitos em outros estados brasileiros encontraram muitos casos desta enfermidade associada à vacina (Cunha et al., 1998). Porém isto só poderá ser constatado posteriormente, quando houver disponibilidade de dados vacinais, que, no presente estudo, não constavam rotineiramente dos prontuários, ou, no que diz respeito à sazonalidade, em estudos de ampla duração.

A análise da gravidade, segundo os estágios, mostrou que o padrão, na meningite bacteriana, foi mais grave que na meningite viral. Isto correlaciona-se muito bem com as elevadas letalidade e complicações neurológicas, assim como os dias de internação. Não obstante, o risco da gravidade das meningites bacterianas pode ter sido subestimado, devido a um viés de seleção, uma vez que não entraram neste estudo, os pacientes portadores de meningite viral leve, que não necessitaram de internação, bem como aqueles, com meningite bacteriana, cuja apresentação clínica era muito grave e por isso não foram submetidos à punção. O perfil de gravidade mostrou que os pacientes com 15 anos ou mais, tanto na coorte de meningite bacteriana quanto viral, se apresentaram clinicamente mais graves, como também mais letais, nestas últimas. Já os menores de 1 ano tiveram uma maior letalidade na meningite bacteriana e grupo em geral. Esta diferença é determinada pela MP, onde 100% das crianças menores de 1 ano morreram.

Com relação à letalidade, o risco para as meningites bacterianas

também pode ter sido subestimado, já que aqueles casos muito graves que não foram puncionados e foram a óbito, não fizeram parte deste estudo provocando, provavelmente, um outro viés de seleção. Quanto à incidência de óbitos, foi observada ainda uma forte relação entre casos graves e letalidade, a qual foi evidenciada de forma mais significativa na meningite viral, onde 80% dos casos graves morreram, em oposição a 25% nas meningites bacterianas. Esta diferença significativa, quanto ao desfecho dos casos graves nas duas meningites, pode ter tido no tratamento um fator decisivo, considerando que as meningites bacterianas, em geral, contam com uma antibioticoterapia mais efetiva. Além disto, apesar dos óbitos das meningites virais terem sido no grupo das infecções por herpes, onde o acyclovir é uma droga bastante eficaz, estes não receberam tratamento específico. Reforçando este questionamento, o histórico da mortalidade da meningite bacteriana durante o século XX evidencia que, quando não existia tratamento, a mortalidade chegava a níveis próximos de 90% dos afetados, em comparação com as atuais abordagens, após a entrada na era antibiótica, onde a mortalidade decresceu até os 5% (Richardson, 1996).

Dentro do grupo das meningites bacterianas, a MP cursou com uma proporção maior de casos graves e com uma maior letalidade, em patamares bem superiores ao relatado na literatura (Dagan et al., 1994; Schuchat et al., 1997; Sigurdardóttir et al., 1994; Urwin et al., 1996). Este fato pode ser explicado pelos mecanismos de resistência deste microorganismo a diversas drogas (Bradley & Scheld, 1997; Centers for Disease Control, 1997; Klugman, 1996; Raz et al., 1997). Entretanto, não se pode descartar a possibilidade de fatores ainda não conhecidos influírem nestes resultados, já que quase todos os óbitos ocorreram no grupo de menores de 1 ano, em oposição a outros autores, os quais encontraram o maior percentual de óbitos em idades maiores (Berg et al., 1996; Urwin et al., 1996). O número de casos letais ocorridos nas MM e MHib foi abaixo, ou dentro dos limites relatados pelos diversos estudos a nível mundial (Centers for Disease Control, 1997; Dagan et al., 1994; Schuchat et al., 1997; Sigurdardóttir et al., 1994; Urwin et al., 1996).

Os resultados sobre os dias de internação mostram que os pacientes com meningite bacteriana ficaram internados entre 5 e 15 dias, maiormente, variando esta duração de acordo com a apresentação dos casos, se

fulminantes, períodos bem curtos, ou graves complicados, muito mais longos. Entretanto, pelo fato de não ter a possibilidade de conhecer o início da doença neurológica e sabendo que o estado evolutivo, no momento da internação, varia de paciente a paciente, só se pode fazer uma aproximação com relação à gravidade desta. Além disto, os casos fatais, com poucos dias de internação, na meningite bacteriana, exibiram, na sua grande maioria, uma elevação protéica, superior em muito, ao resto dos pacientes desta coorte, e uma baixa celularidade, com relação à média, mostrando uma menor reação imunológica local, por parte do hospedeiro, provavelmente, devido ao curto período evolutivo. Assim, muitos destes, apresentaram líquores, com padrão de líquor claro, característico das meningites virais, sendo bem manifesto, especialmente, nas MM e MP. Na meningite viral, o grupo, em geral, teve uma média de internação menor que aquela, oscilando entre 4 e 10 dias de internação, com a mesma variação observada para as bacterianas. Isto representa, em termos gerais, uma menor gravidade da meningite viral, com uma melhor evolução na maior parte dos pacientes.

Dentre as doenças prévias relatadas, nos pacientes com meningites bacterianas e virais, nenhuma foi significativa, nem sequer os estados de imunodepressão. Estes resultados não nos orientam quanto aos diversos estados predisponentes à meningite, seja ela bacteriana ou viral.

Das doenças associadas à evolução clínica das meningites, chama a atenção a associação da MM com *herpes simples* e artrite no joelho, as quais são também relatadas em outros estudos (Marx & Cissé, 1996; Stephens et al., 1995). A probabilidade de haver manifestação clínica de herpes num paciente com meningite bacteriana, foi de 15% para MP e 12,2% para MM, em oposição à encontrada para a MHSV, a qual foi de 26,7%. Porém estes dados evidenciam que, embora os paciente com MHSV apresentem mais manifestações clínicas por este vírus que os outros agentes etiológicos, ela não pode ser fator excludente das demais meningites, inclusive bacterianas.

Segundo os critérios de gravidade, não foi encontrada nenhuma associação, estatisticamente significativa, entre quaisquer sinais ou sintomas clínicos e gravidade; isto, entretanto, não ocorreu em relação à letalidade. Este fato pode ter se dado, principalmente, devido ao próprio

critério de classificação de gravidade utilizado, o qual proporcionou que alguns grupos, como aqueles com fatores preditores para a letalidade, tivessem uma maior incidência de óbitos do que de gravidade. Isto quer dizer que, embora tenha sido detectada uma associação significativa entre estágio III de gravidade e letalidade, também foram encontrados óbitos nos estágios I e II, principalmente, naqueles grupos previamente citados. Ainda observou-se que, na MM, a hipertensão foi um fator preditor para a gravidade; não obstante, esta associação carece de estudos, não havendo relatos prévios na literatura.

Dentre os fatores preditores para a letalidade, na idade o destaque ficou por conta, não só dos menores de 1 ano, mas também do grupo com 15 anos ou mais, principalmente nas MM e MHSV, de forma consistente com outros estudos (*Berg et al., 1996; Irvesen & Aavitsland, 1996; Johnson, 1996; Marton et al., 1996; Sigurdardóttir et al., 1994*).

Dentre os sinais e sintomas clínicos, a presença de sinais meníngeos, a exemplo do estudo de Gomes e cols., foi encontrado como forte fator de proteção para a letalidade, embora não tenha sido relacionado significativamente com a gravidade. Além deste, o estágio III, (torpor e coma), também foi altamente associado a um aumento da incidência de óbitos; no entanto, em alguns estudos, nos quais a diminuição de consciência foi associada ao evento em questão, não houve a separação entre os diversos estados de consciência, sendo todas enquadradas em um só bloco (*Dagan et al., 1994; Gomes et al., 1996*). Ainda foi observado que destes, o coma foi o maior preditor para a ocorrência de mortes nas meningites bacterianas, variando a sua letalidade entre 80 a 100%, em oposição ao torpor, o qual não apresentou casos de óbito. Nas meningites virais, entretanto, estes dois sinais contribuíram de forma idêntica na predição da letalidade. Estas observações mostram que, neste estudo, o prognóstico de um paciente, portador de meningite bacteriana, que entra em coma, é sombrio, enquanto que, daqueles que só evoluem até o torpor é bem melhor, não apresentando óbitos, ao passo que, nas meningites virais, a presença de ambos sinais, denotam um prognóstico extremamente reservado.

A análise das manifestações neurológicas mostrou que alguns sinais

podem ter associação com a evolução clínica do paciente, assim como a idade destes nos diferentes agentes infecciosos. Isto pode ser observado na convulsão, onde foi detectada uma associação significativa para a letalidade em alguns agentes infecciosos, mais especificamente, MM, MP e MHSV. Além disto, dentro do grupo bacteriano, este sinal, apresentou-se, principalmente, em crianças pequenas, menores de 1 ano, e no viral, em pacientes com 15 anos ou mais. Inversamente a este, as alterações dos pares cranianos aparecem com uma distribuição quase homogênea, tanto na meningite viral quanto bacteriana, e só as MM e MHSV tiveram associação significativa com a letalidade. Isto leva a pensar na variabilidade da expressão clínica nas diversas etiologias, associado às características particulares do hospedeiro.

A principal limitação deste estudo reside no pequeno número de eventos, bem como de alguns fatores de exposição. Isto ficou muito claro quando da observação das alterações neurológicas, como alterações de pares cranianos e convulsões, dentre outras, algumas das quais são relatadas em outros estudos para a letalidade e, também aqui, foram encontradas como tal, nas análises uni e bivariada. Entretanto, na análise multivariada, não o foram significativamente, sendo evidenciada uma falta de estabilidade acentuada nos modelos, com grande falta de precisão, gerando estimativas de coeficientes extremamente elevadas, e conseqüentemente, odds ratios também exageradas, completamente fora dos padrões encontrados na literatura, além de grandes erros padrão e, obviamente, intervalos de confiança imensos (*Hosmer & Lemeshow, 1989*).

A presença de petéquias foi relatada para a meningite bacteriana, maiormente a MM, corroborando o achado de outros autores (*Sigurdardóttir et al., 1994*). Porém, não houve associação com gravidade ou letalidade dos tipos de meningites, bacteriana e viral, salvo quando observado por agente etiológico, onde encontrou-se uma forte associação com a gravidade da MHib. Por outro lado, dentre as meningites virais com este sinal, destacou-se a ME. O único relato de petéquias em paciente com MHSV, não foi consistente com achados de outros estudos (*Johnson, 1996; Sivertsen & Christensen, 1996*). Estes achados demonstram que as petéquias podem apresentar-se associados a vários agentes etiológicos, causadores de

meningites, podendo confundir a análise clínica.

Outro ponto interessante quanto às manifestações clínicas, foi a quase ausência de fotofobia entre os pacientes com meningite viral, em oposição a inúmeros estudos anteriormente realizados (*Centers for Disease Control, 1997; Gallacher et al., 1993; Rice et al., 1995; Schlesinger et al., 1995*).

A análise da citologia, citomorfologia e bioquímica líquórica, mostrou ser um elemento de importância na orientação diagnóstica, quanto a ser uma meningite bacteriana ou viral, como encontra-se descrito nos principais livros de consulta clínica (*Kliegman & Feigin, 1994; Last, 1992*), mas não quanto ao agente infeccioso específico. De modo que, em relação aos padrões normais, a meningite bacteriana apresentou, na maioria dos pacientes, valores significativamente elevados de leucócitos, polimorfonucleares, proteína e níveis de glicose inferiores, ao passo que, nas meningites virais, a celularidade manteve-se em níveis ligeiramente elevados, com predomínio de mononucleares, uma ligeira elevação protéica e níveis de glicose normais. Vale ressaltar, no entanto, que um percentual de pacientes pode cursar com perfis diferentes aos estipulados para meningite bacteriana ou viral. Isto pode ser verificado no presente estudo, onde 15% dos pacientes com meningite bacteriana, apresentaram-se, no primeiro momento, (punção inicial), com uma celularidade baixa, similar ao grupo das meningites virais, especialmente, na MM e MP. No grupo das meningites virais, não se pode constatar esta variabilidade, porquanto só foram selecionadas para o estudo virológico, os pacientes com celularidade no liquor igual ou inferior a 1.000 cél/mm<sup>3</sup>.

Os resultados da análise sobre presunção do diagnóstico etiológico das meningites virais, realizados pelos médicos do IEISS, mostrou ser bastante eficaz, apresentando altíssimos índices de especificidade e valores preditivos, positivo e negativo. A sensibilidade, em função da alta especificidade, apesar de ser maior do que 50%, foi relativamente baixa quando comparada com os demais indicadores, o que evidencia a preocupação existente para com as meningites bacterianas, nas quais a antibioticoterapia imediata é imprescindível à sobrevivência dos pacientes, bem como à prevenção de seqüelas. Esta sensibilidade, entretanto, não permitiu a detecção dos casos que apresentaram uma evolução com quadro

clínico muito grave. Já os casos onde houve uma maior coincidência diagnóstica foram aqueles do grupo de MC, o que, possivelmente, deve-se ao fato da doença clínica, caxumba, apresentar-se, em grande percentual de pacientes, dias antes ou junto com a doença neurológica. A meningite bacteriana não foi analisada para este indicador, uma vez que todos os diagnósticos presuntivos foram realizados após os resultados laboratoriais específicos para bactéria.

Os diferentes exames para identificação de bactérias no LCR mostraram que, a maior parte dos pacientes foi positiva para 2 ou mais exames (aproximadamente 60%), com alta sensibilidade para o látex, quando confrontado com a cultura, a qual foi usada com “*padrão ouro*”. Entretanto, a maior especificidade foi do Gram. Por agente etiológico específico, o percentual de identificação teve uma grande variabilidade, tendo o látex maiores percentuais nos grupos de MP e MHib. Estes dados sugerem a importância da utilização de várias técnicas, não só para elevar a probabilidade de identificação bacteriana, mas, também, para aumentar a certeza do diagnóstico.

Considera-se necessário mencionar que para o melhor conhecimento e avaliação das meningites bacterianas e virais, assim como suas associações, é preciso novos estudos de grande abrangência com períodos de tempo mais prolongados e em diferentes regiões do Brasil, para poder, assim, ter uma noção mais clara sobre a distribuição e comportamento destas infecções, em nossa população.

## **VI - CONCLUSÕES:**

- Tanto as meningites bacterianas, quanto as virais, se apresentaram, em maior proporção, nas crianças menores de 7 anos;
- Segundo critérios de gravidade, as meningites bacterianas foram consideradas mais graves que as virais;
- As meningites bacterianas foram mais letais que as virais;
- Segundo critérios de gravidade, a faixa etária de 15 anos ou mais, foi a que apresentou maior risco, tanto na coorte de meningite bacteriana,

**como viral;**

- A faixa etária de menores de 1 anos, foi a que teve maior letalidade na coorte de meningite bacteriana.**
- Na coorte de meningite viral, o grupo que apresentou maior letalidade foi o de 15 anos ou mais.**
- Segundo critérios de gravidade, das meningites bacterianas, a MP foi a mais grave, bem como a mais letal;**
- Segundo critérios de gravidade das meningites virais, a de maior gravidade foi a MHSV, assim como a de maior letalidade;**
- Nenhum sinal ou sintoma clínico, ou achado laboratorial, foi associado significativamente com a gravidade das meningites;**
- Das manifestações clínicas, os maiores preditores para a letalidade foram ausência de sinais meníngeos e estágio III de gravidade.**
- As manifestações clínicas e laboratoriais mais associadas à meningite bacteriana foram petéquias, leucócitos acima de 500 cél/mm<sup>3</sup>, PMN superior a 50% e níveis de proteína maior que 40 mg/dl e glicose, menor que 40 mg/dl.**



## BIBLIOGRAFIA

1. ALEXANDER Jr.,JP; CHAPMAN,LE; PALLANSCH,MA; STEPHENSON,WT; TÖRÖK,TJ; ANDERSON,LJ *Coxsackievirus B2 infection and aseptic meningitis: a focal outbreak among members of a high school football team. The J.-Infect.-Dis.* 167 (5):1201-1205, 1993.
2. ALEXANDER Jr.,JP; CHAPMAN,LE; PALLANSCH,MA; STEPHENSON,WT; TÖRÖK,TJ; ANDERSON,LJ *Enterovirus 71 infections and neurologic disease - Unites States, 1977 - 1991. J.-Infect.-Dis.* 169 (4):905-908, 1994.
3. ANDERSEN,RD *Herpes Simplex Virus. In Public Health & Preventive Medicine.* LAST,JM; WALLACE,RB (ed.) 13 Ed. Appleton & Lange, 1992. P.142-144.
4. ARAÚJO,AQC *Aspectos clínicos das encefalites e meningites virais. In: Neuroinfecção 96.* Machado, LR (ed.). São Paulo: Ed. USP, 1996. p 9-15.
5. ASHWELL,MJS; SMITH,DW; PHILLIPS,PA; ROUSE,IL *Viral meningitis due Echovirus type 6 and 9: epidemiological data from westwern Australia. Epidemiol.-Infect.* 117 (3):507-512, 1996.
6. AURELIAN,L *Herpes Simplex Virus. In Clinical Virology Manual.* LANCZ,G; SPECTER,S (ed.) 2 Ed. Elsevier. Cap. 27, p.473-499, 1992.
7. BACHMEYER,C; BLANCHARDIÈRE,A; LEPERCQ,J; DHÔTE,R; GRATEAU,G; DETILLEUX.M; TOURNAIRE,M; CHRISTOFOROV,B *Recurring episodes of meningitis (Mollaret's meningitis) with one showing na association with Herpes simplex Virus type 2. J.-Infect.* 32 (3):247-248, 1996.

8. BARROSO, DE Epidemiologia e controle da infecção *Neisseria meningitidis* em famílias de pacientes com doença meningocócica internados no Instituto de Infectologia São Sebastião, IEISS-RJ. Rio de Janeiro, 1994. 166 p. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz.
9. BEDOYA, SP & LEITE, JPG Critérios diagnósticos das meningites virais In *Protocolos do Laboratório de Virologia Comparada*. Departamento de Virologia. IOC - FIOCRUZ. p.3, 1998.
10. BERG, S; TROLLFORS, B; CLAESSON, BA; ALESTIG, K; GOTHEFORS, L; HUGOSSON, S; LINDQUIST, L; OLCÉN, P; ROMANUS, V; STRANGERT, K Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. *Scand.-J.-Infect.-Dis.* 28 (3):247-252, 1996.
11. BERLIN, LE; RORABAUGH, ML; HELDRICH, F; ROBERTS, K; DORAN, T; MODLIN, JF Aseptic meningitis in infants <2 years of age: diagnosis and etiology. *J.-Infect.-Dis.* 168 (4):888-892, 1993.
12. BRADLEY, JS SCHELD, WM The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in 1990s. *Clin.-Infect.-Dis.* 24(suppl 2):S213-221, 1997.
13. CARVALHO, ES Meningites Bacterianas na Infância - Atualização Terapêutica In: *Neuroinfecção 1994*. São Paulo: Ed. USP, 1994. p. 131-135.
14. CAVALCANTI, JLS Meningites virais enfermidades benignas? In: *Neuroinfecção 1994*. São Paulo: Ed. USP, 1994. p. 179-184.
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL Mumps prevention. *MMWR.* 38:388-400, 1989.

16. CENTERS FOR DISEASE CONTROL Increasing pneumococcal vaccination rates among patients of a national health-care alliance - United States, 1993. *MMWR.* 44 (40):741-743, 1995.
17. CENTERS FOR DISEASE CONTROL Outbreak of aseptic meningitis - Whiteside County, Illinois, 1995. *MMWR.* 46 (10):221-224, 1997.
18. CENTERS FOR DISEASE CONTROL Control and Prevention of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 46 (no. RR-5), 1997.
19. CENTERS FOR DISEASE CONTROL Surveillance for penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* - New York City, 1995. *MMWR.* 46 (14):297-299, 1997.
20. CENTERS FOR DISEASE CONTROL Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 46 (no. RR-8), 1997.
21. CHERRY, JD Meningite asséptica aguda. In *NELSON Tratado de Pediatria*. ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap 11, p. 588-590.
22. CHERRY, JD Encefalite aguda. In *NELSON Tratado de Pediatria*. ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap 12, p. 590-592.
23. CHRISTIE, AB Acute Bacterial or pyogenic meningitis In: *Infectious diseases: epidemiology and clinical practice*. ed. E & S, 1969. p. 619 - 671.

24. CUNHA,S; DOURADO,I; BARRETO,ML; TEIXEIRA,G; MELO,A; LUCENA,R; GOMES,I; GÓES,J; MONTEIRO,L; DEZISE,L; TELLES,C; BITTENCOURT,P Associação entre meningite asséptica e uso da vacina tríplice viral (sarampo-caxumba-rubeóla) durante campanha vacinal de 1997. *IESUS VII*(1):29-61, 1998.
- 25.DAGAN,R; ISAACHSON,M; LANG,R; KARPUCH,J; BLOCK,C; AMIR,J Epidemiology og pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis* in Israel: a 3-year nationwide prospective study. *J.-Infect.-Dis.* 169 (4): 912-916, 1994.
- 26.DAOU,AS; Al-SHEYYAB,M, BATCHOUN,RG; RAWASHDEH,MO; NUSSAIR,MM; PUGH,RNH Bacterial meningitis: still a cause of high mortality and severe nerological morbidity in childhood. *J.-Trop.-Pediatr.* 41 (5):308-310, 1995.
- 27.DAOU,AS; Al-SHEYYAB,M, ABU-EKTEISH; OBEIDAT,A; ALI,AA; EL-SHANTI Neonatal meningitis in northern Jordan. *J.-Trop.-Pediatr.* 42 (5):267-270, 1996.
- 28.DEIVANAYAGAM,N; ASHOK,TP; NEDUNCHELIAN,K; SHAFFIAHAMED,S; MALA,N Evaluation of CSF variables as a diagnostic test for bacterial meningitis. *J.-Trop.-Pedriatr.* 39 (5): 284-287, 1993.
- 29.DENNET,C; CLEATOR,GM; KLAPPER,PR HSV-1 nad HSV-2 in Herpes simplex encephalitis: a study of sixty-four cases in United Kingdon. *J.-Med.-Virol.* 53:1-3, 1997
- 30.DIAMENT,AJ Neuroviroses. In *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. VERONESI,R; FOCACCIA,R; DIETZE,R (ed.) ED. Gaunabara Koogan SA, 1991. Cap. 16, p. 103-118.
- 31.DONALD,PR; COTTON,MF; HENDRICKS,MK; SCHAAF,HS; VILLERS,JN; WILLEMSE,TE Pediatric meningitis in the western cape province of South Africa. *J.-Trop.-Pediatr.* 42 (5):256-261, 1996.

32. DRUYTS-VOETS, E; RENTERGHEM, LV; GERNIERS, S *Coxsackie B virus and neonatal infection in Belgium. J.-Infect.* 27 (3):311-316, 1993.
33. EBRAHIM, GJ *Meningococcal meningitis. J.-Trop.-Pediatr.* 43 (3):126-127, 1997.
34. FEIGIN, RD; BYINGTON, C *Infecções pneumocócicas In NELSON Tratado de Pediatria. BEHRMAN, R; KLIEGMAN, RM; NELSON, WE; VAUGHAN III, VC (ed.) ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap 21, p. 627-629.*
35. FUCCILO, DA; SEVER, JL *Measles, mumps, and rubella. In Clinical Virology Manual. LANCZ, G; SPECTER, S (ed.) 2 Ed. Elsevier. Cap. 31, p.571-584, 1992.*
36. GALLACHER, K; GHOSH, K; PATEL, A; WALKER, E *Na outbreak of Echovirus type 4 infections and its implications for diagnosis and management in a general practice. J.-Infect.* 26 (3):321-324, 1993.
37. GOMES, I; MELO, A; LUCENA, R; CUNHA-NASCIMENTO, MH; FERREIRA, A; GÓES, J; BARRETO, I; JONES, N; GASPARI, V; EMBIRUÇU, EK; VEIGA, M *Prognosis of bacterial meningitis in children. Arq.-Neuropsiquiatr.* 54 (3):407-411, 1996.
38. HASTIE, TJ; TIBSHIRANE, RJ *Monographs on Statistics and Applied Probability 43 "Generalized Additive Models" Cap. 4, P.82-103, 1990.*
39. HASTIE, TJ; TIBSHIRANE, RJ *Monographs on Statistics and Applied Probability 43 "Generalized Additive Models" Cap. 6, P.136-173,*
40. HOSMER, DW; LEMESHOW, S *Applied Logistic Regression WILLEY & SONS (ed.), 1989, 307 p.*

41. IGLESIAS, EGS; MANCILLA, AG; AHUACTZI, EJ; MERINO, AL; REYES, DC Infecciones por *Haemophilus influenzae* in dos hospitales de la ciudad de Puebla, México. *Rev.-Lat.-Amer.-Microbiol.* 37 (3):189-199, 1995.
42. IVERSEN, BG; AAVITSLAND, P Meningococcal disease in Norway 1992-1995. epidemiology and fatality. *Scand.-J.-Infect.-Dis.* 28:253-259, 1996.
43. JEFFERY, KJM; READ, SJ; PETO, TEA; MAYON-WHITE, RT; BANGHAM, CRM Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 349:313-317, 1997.
44. JOHNSON, RT Acute encephalitis. *Clin.-Infect.-Dis.* 23 ? 2219-226, 1996.
45. KAPLAN, SL; FEIGIN, RD *Haemophilus influenzae* In *NELSON Tratado de Pediatria*. BEHRMAN, R; KLIEGMAN, RM; NELSON, WE; VAUGHAN III, VC (ed.) ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap 22, p. 629-630.
46. KEISEY, JL; THOMPSON, WD; EVANS, AS Methods in observacional EPIDEMIOLOGY IN *Monographs in Epidemiology and Bioestistics* 10, Cap. 11, P. 290-292, 1986.
47. KLEINBAUM, GD; KUPPER, LL; MORGENSTERN, H *EPIDEMIOLOGY Research*. ED. Van Nostrand Reinhold, 1982, 529 p.
48. KLEINBAUM, GD Logistic Regression - a self-learning text. ED. Springer, 1994, 282 p.
49. KLIEGMAN, RM; FEIGIN, RD; BEHRMAN, RE Exantema In *NELSON Tratado de Pediatria*. BEHRMAN, R; KLIEGMAN, RM; NELSON, WE; VAUGHAN III, VC (ed.) ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap. 5, p. 582.

50. KLIEGMAN, RM; FEIGIN, RD Meningite bacteriana aguda após o período neonatal In *NELSON Tratado de Pediatria*. BEHRMAN, R; KLIEGMAN, RM; NELSON, WE; VAUGHAN III, VC (ed.) ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap. 15, p. 604-611.
51. KLUGMAN, KP EPIDEMIOLOGY, control and treatment of multiresistant Pmeunococi. *Drug* 52 Suppl.2:42-46, 1996.
52. LAST, J M. *Public Health & Preventive Medicine*. 13 ed. Appleton & Lange, 1992. 1257 p.
53. MAUSNER, JS; KRAMER, S *EPIDEMIOLOGY - An Introductory Text* MAUSNER & BAHN (ed.), 1985, 361 p.
54. MARTON, R; GOTLIEB-STEIMATSKY, T; KLEIN, C; ARLAZOROFF, A Acute herpes simplex encephalitis: clinical assessment and prognostic data. *Acta-Neurol.-Sacnd.* 93:149-155, 1996.
55. MARX, M; CISSÉ, S Meningitis epidemic in Guinea, west Africa. *Trop.-Doc.* 26 (1):41, 1996.
56. MCINTYRE, J P; KEEN, G A. Laboratory surveillance of viral meningitis by examination of cerebrospinal fluid in Cape Town, 1981-9. *Epidemiol.-Infect.* 111 (2):357-71, 1993.
57. MIETTINEN, OS Theoretical EPIDEMIOLOGY - *Principles of Occurrence Research in Medicine*. Ed. John Wiley & Sons, Inc, 1985. 359 p.
58. MILLER, E; GOLDACRE, M; PUGH, S; COLVILLE, A; FARRINGTON, P; FLOWER, A; NASH, J; MACFARLANE, L; TETTMAR, R Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 341 (8851):979-982, 1993.
59. MILTON, JS; TSOKOS, JO Statistical methods in the biological and health sciences. ED. Copyright, 1983, 500 p.

60. MORI, I; MATSUMOTO, K; HATANO, M; SUDO, M; KIMURA, Y An unseasonable winter outbreak of *Echovirus* type 30 meningitis. *J.-Infect.* 31 (3):219-223, 1995.
61. NORONHA, C P. Avaliação da vacina anti - meningocócica BC no Rio de Janeiro: um estudo de caso controle. Orientador: Cláudio Struchiner. Rio de Janeiro, 1993. 232 p. Dissertação ( Mestrado em Saúde Pública ) - Escola Nacional de Saúde Pública.
62. PHILLIPS, CF Vírus herpes simples In *NELSON Tratado de Pediatria*. BEHRMAN, R; KLIEGMAN, RM; NELSON, WE; VAUGHAN III, VC (ed.) ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap. 68, p. 704-706.
63. PHILLIPS, CF Caxumba - parotidite epidêmica In *NELSON Tratado de Pediatria* ED. Copyright, 1994. Vol I, sec XII, cap. 73, p. 713-715.
64. RAZ, R; ELHANAN, G; SHIMONI, Z; KITZES, R; RUDNICKI, C; IGRA, Y; YINNON, A; ISRAELIT ADULT PNEUMOCOCCAL BACTEEMIA GROUP Pneumococcal bacteremia in hospitalized Israeli adults: epidemiology and resistency to penicilin. *Clin.-Infect.-Dis.* 24:1164-1168, 1997.
65. READ, SJ; JEFFERY, JMK; BANGHAM, CRM Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J.-Clin.-Microbiol.* 35 (3):691-696, 1997.
66. REBIERE, I; GALY-EYRAUD, CG Estimation of the risk of aseptic meningitis associated with mumps vaccination, France, 1991-1993. *Intern.-Epidemiol.-Assoc.* 24 (6):1223-1227, 1995.
67. RICE, SK; HEINL, RE; THORNTON, LL; OPAL, SM Clinical characteristics management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of *Enterovirus* meningitis. *Clin.-Infect.-Dis.* 20 (4):931-937, 1995.



68. RICHARDSON, M Bacterial meningitis. *Brit.-J.Hosp.-Med.* 55 (11): 685-688, 1996.
69. ROTHMAN, JK *EPIDEMIOLOGIA Moderna*, Ed. Díaz dos Santos, 1987. 397 p.
70. ROTBART, HA Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin.-Infect.-Dis.* 20 (4):971-981, 1995.
71. SCHLESINGER, Y; TEBAS, P; GAUDREAU-KEENER, M; BULLER, RS; STORCH, GA *Herpes Simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improve recognition with use of the polimerase chain reaction.* *Clin.-Infect.-Dis.* 20 (4):842-848, 1995.
72. SCHREIBER, W; MATHYS, FK Meningite epidêmica In: *Infection: doenças infecciosas na história da medicina.* 1. ed. Basileia, Editiones <Roche>, 1991. P. 113-115, 197-198, 229-232.
73. SCHUCHAT, A; ROBINSON, K; WENGER, JD; HARRISON, LH; FARLEY, M; REINGOLD, AL; LEFKOWITZ, L; PERKINS, BA Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N.-Englad.-J.-Med.* 337 (14):970-976, 1997.
74. SEGRETI, J; HARRIS, AA Acute bacterial meningitis. *Infect.-Dis.-Clin.-North.-Am.* 10 (4):797-809, 1996.
75. SELVIN, S Statistical analysis of epidemiologic data *Monographs in Epidemilogy and Biostatistics* 25, 1996, 467 p.
76. SIGURDARDÓTTIR, B; BJÖRNSSON, OM; JÖNSDÓTTIR, KE; ERLENDSDÓTTIR, H; GUDMUNDSSON, S Acute bacterial meningitis in adults. *Arch.-Intern.-Med.* 157 (4):425-430, 1994.
77. SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE (SIM). Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, DATASUS\_TABNET, 1998.

78. SIVERTSEN, B; CHRISTENSEN, PB Acute encephalitis *Acta.-Neurol.-Scand.* 93:156-159, 1996.
79. STEPHENS, DS; HAJJEH, RA; BAUGHMAN, WS; HARVEY, RC; WENGER, JD; FARLEY, MM Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. *Ann.-Intern.-Med.* 123 (12):937-940, 1995.
80. STREPTOMYCIN IN TUBERCULOSIS TRIALS COMMITTEE, MEDICAL RESEARCH COUNCIL. STREPTOMYCIN TREATMENT OF TUBERCULOUS MENINGITIS. *Lancet* 1:582-596, 1948 In PORKERT, TM; SOTIR, M; PARROTT-, OORE, BLUMBERG, HM Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *Amer.-J.-med.-scien* 313 (6):325-331, 1997.
81. TIKHOMIROV, E; SANTAMARIA, M; ESTEVES, K Meningococcal disease: public health burden and control. *World-Health-Stat.-Q* 50 (3-4):170-177, 1997.
82. URWIN, G; YUAN, MF; HALL, LMC; BROWN, K; EFSTRATIOU, A; FELDMAN, RA Pneumococcal meningitis in the North East Thames Region UK: epidemiology and molecular analysis of isolates. *Epidemiol.-Infect.* 117 (1):95-102, 1996.
83. WILFERT, CM; LAURAT, G *Neisseria*. In *Zinsser Microbiología*. JOKLIK; WILLET; AMOS; WILFWERT (ed.) 2°ed, Cap.26, p. 612-636, 1994.
84. WILLET, HP *Streptococcus pneumoniae*. In *Zinsser Microbiología*. JOKLIK; WILLET; AMOS; WILFWERT (ed.) 2°ed, Cap.25, p. 569 - 610, 1994.
85. WILLET, HP *Haemophilus*. In *Zinsser Microbiología*. JOKLIK; WILLET; AMOS; WILFWERT (ed.) 2°ed, Cap.27, p. 637 - 650, 1994.
86. ZEICHHARDT, H In *Clinical Virology Manual*. LANCZ, G; SPECTER, S (ed.) 2 Ed. Elsevier. Cap.21, p.341-360, 1992.