

Sérgio Luiz Arruda Parente Filho¹, Livia Maria Barbosa Lima¹, Gilberto Loliola de Alencar Dantas¹, Débora de Almeida Silva¹, Victor de Matos Rolim¹, Antônio Mendes Ponte de Oliveira Filho¹, Jamê Tavares Vale e Melo¹, Geraldo Bezerra da Silva Junior², Elizabeth De Francesco Daher¹

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Departamento de Medicina Clínica, Hospital Universitário Walter Cantídio, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará - Fortaleza (CE), Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade de Fortaleza - Fortaleza (CE), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Pesquisa realizada com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Submetido em 15 de julho de 2017

Aceito em 10 de janeiro de 2018

Autor correspondente:

Sérgio Luiz Arruda Parente Filho
Universidade Federal do Ceará
Rua Coronel Nunes de Melo, 1.315
CEP: 60020-181 - Fortaleza (CE), Brasil
E-mail: sergioparente_@hotmail.com

Editor responsável: Felipe Dal Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20180030

Fatores prognósticos em pacientes graves com meningite bacteriana adquirida na comunidade e lesão renal aguda

Prognostic factors among critically ill patients with community-acquired acute bacterial meningitis and acute kidney injury

RESUMO

Objetivo: Investigar os fatores prognósticos em pacientes graves com meningite bacteriana adquirida na comunidade e lesão renal aguda.

Métodos: Estudo retrospectivo com inclusão de pacientes em um hospital terciário dedicado a doenças infecciosas localizado em Fortaleza (CE), com diagnóstico de meningite bacteriana adquirida na comunidade complicada por lesão renal aguda. Investigaram-se os fatores associados a óbito, ventilação mecânica e uso de vasopressores.

Resultados: Incluíram-se 41 pacientes, com média de idade de $41,6 \pm 15,5$ anos, 56% dos quais do sexo masculino. O tempo médio entre a admissão à unidade de terapia intensiva e o diagnóstico de lesão renal aguda foi de $5,8 \pm 10,6$ dias. A mortalidade global foi de 53,7%. Segundo os critérios KDIGO, 10 pacientes foram classificados como estágio 1 (24,4%), 18 como estágio 2 (43,9%) e 13 como estágio 3 (31,7%). A classificação em estágio KDIGO 3 aumentou de forma significativa a mortalidade (OR = 6,67; IC95% = 1,23 - 36,23; p = 0,028).

A presença de trombocitopenia não se associou com aumento da mortalidade, porém foi um fator de risco para a ocorrência da classificação KDIGO 3 (OR = 5,67; IC95% = 1,25 - 25,61; p = 0,024) e para necessidade de utilizar ventilação mecânica (OR = 6,25; IC95% = 1,33 - 29,37; p = 0,02). Os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica 48 horas após o diagnóstico de lesão renal aguda tiveram níveis mais elevados de ureia (44,6 *versus* 74mg/dL; p = 0,039) e sódio (138,6 *versus* 144,1mEq/L; p = 0,036).

Conclusão: A mortalidade de pacientes graves com meningite bacteriana adquirida na comunidade e lesão renal aguda é alta. A severidade da lesão renal aguda se associou com mortalidade ainda mais elevada. A presença de trombocitopenia se associou com lesão renal aguda mais grave. Níveis mais elevados de ureia podem prever mais precocemente a ocorrência de lesão renal aguda de maior gravidade.

Descritores: Meningite; Lesão renal aguda; Prognóstico; Mortalidade; Cuidados críticos

INTRODUÇÃO

Meningite bacteriana adquirida na comunidade (MBAC) é uma doença grave e com elevada mortalidade, que aumenta ainda mais quando a antibióticoterapia é adiada. Assim, esta condição é considerada uma emergência médica.^(1,2) Os principais agentes etiológicos envolvidos com a MBAC são *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*.^(3,4) O *Haemophilus influenzae* já foi um importante patógeno na MBAC em crianças. No entanto, em consequência do uso de vacinação, o *H. influenzae* atualmente é uma rara causa de MBAC.



Além disso, como resultado da ampla utilização de vacinação, a MBAC se tornou mais frequente em adultos do que em crianças.⁽⁵⁾ *Listeria monocytogenes* é outro agente etiológico, porém seu papel na MBAC é, em geral, restrito aos extremos etários e a pacientes imunocomprometidos.⁽⁶⁾

A clássica tríade de alteração, que inclui condições mentais, rigidez cervical e febre, vem sendo gradualmente substituída por uma téttrade, ao abranger a cefaleia. Embora poucos pacientes apresentem todos estes achados clássicos, pelo menos dois deles estarão presentes em 95% dos casos.⁽³⁾ A confirmação diagnóstica depende da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), porém nenhum procedimento diagnóstico deve postergar o tratamento precoce dos casos suspeitos.

A mortalidade geral da MBAC varia entre 8,5 e 25%.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Os pacientes podem demandar admissão à terapia intensiva, principalmente em razão do comprometimento do nível de consciência, choque séptico e falência de órgãos.⁽¹⁰⁾ Neste grupo de pacientes, a mortalidade sobe para 40 - 56%.^(11,12) Entre os pacientes sépticos, a mortalidade pode chegar a 77,4%.⁽¹³⁾

A lesão renal aguda (LRA) tem prevalência importante (6 - 23%) nas unidades de terapia intensiva (UTI)^(14,15) e é também importante determinante dos desfechos neste grupo de pacientes.^(16,17) No entanto, são poucos os estudos que avaliam a LRA em pacientes graves com meningite. O objetivo deste estudo foi investigar os preditores de desfechos desfavoráveis em pacientes graves com MBAC e LRA.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo que incluiu pacientes admitidos à UTI de um hospital terciário especializado em moléstias infecciosas, localizado no município de Fortaleza (CE), com diagnóstico confirmado de MBAC complicada por LRA no período entre janeiro de 2003 e dezembro de 2015. O presente estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital São José de Doenças Infecciosas (CAAE: 12565613.4.0000.5054).

Diagnosticou-se MBAC por meio da análise do LCR. Excluíram-se do estudo os pacientes com doença renal prévia, ou que utilizaram fármacos nefrotóxicos não relacionados à presente hospitalização. Diagnosticou-se LRA segundo definido pelos critérios de classificação *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).⁽¹⁸⁾ Para determinar o impacto da infecção da MBAC sobre o rim, a função renal foi avaliada por meio de exames de ureia e creatinina séricas, assim como por meio da quantificação do débito urinário. Outros dados dos pacientes incluíram

as informações demográficas, o uso de fármacos e a sobrevivência no hospital. Coletaram-se também, no presente estudo, amostras de sangue para os seguintes exames: hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, níveis de sódio, potássio, aminotransferase aspartato (AST), aminotransferase alanina (ALT) e gasometria arterial.

Os dados clínicos e laboratoriais foram comparados entre grupos como: sobreviventes *versus* não sobreviventes; LRA grave *versus* não grave (KDIGO 3 *versus* KDIGO não-3); uso de vasopressores *versus* não uso de vasopressores; e uso de ventilação mecânica (VM) *versus* não uso de VM. Os parâmetros na admissão e o diagnóstico de LRA foram também correlacionados com desfecho desfavorável nas 48 horas seguintes.

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0 para Windows (IBM, EUA). Aplicou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para separar as variáveis contínuas, que seguiram distribuição normal, das variáveis que não acompanham uma curva de Gauss. O teste *t* de Student ou o teste de Mann-Whitney foi aplicado, conforme apropriado. Igualmente, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para comparar as variáveis categóricas dos diferentes grupos de pacientes. As variáveis que apresentaram relação no teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher ($p < 0,05$) foram submetidas à análise multivariada por regressão logística binária. As variáveis contínuas foram convertidas em variáveis categóricas, sendo possível utilizar o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher e, em caso de identificação de significância estatística, conduziu-se a regressão logística binária. Estabeleceu-se o nível de 5% ($p < 0,05$) como de significância. Para o desfecho óbito, as variáveis que entraram na regressão logística foram: “necessidade de utilizar vasopressores” e “KDIGO 3”; para o desfecho respiratório, analisaram-se as variáveis “trombocitopenia” e “níveis de sódio acima de 140mEq/L”; para o desfecho renal, “trombocitopenia” foi incluída na análise de regressão e, para o desfecho circulatório (necessidade de utilizar vasopressores), analisou-se a variável “hematócrito acima de 35%”.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 41 pacientes, com média de idade de $41,6 \pm 15,5$ anos; 56% eram do sexo masculino. O tempo médio entre a admissão à UTI e o diagnóstico de LRA foi de $5,8 \pm 10,6$ dias. A mortalidade global foi de 53,7%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sobreviventes e os não sobreviventes, com relação

à idade ($42,72 \pm 19,09$ versus $41,76 \pm 11,84$ anos; $p = 0,855$). A comorbidade mais comum foi *diabetes mellitus* (22%), seguida por hipertensão arterial (14,6%) e hepatopatia (7,3%). Um paciente tinha histórico pregresso de câncer (2,4%).

Os não sobreviventes demandaram uso de vasopressores na UTI mais frequentemente do que os que sobreviveram ($p = 0,001$) e, na análise multivariada, a necessidade de utilizar vasopressores se revelou um fator de risco para óbito (*odds ratio* - OR = 12,5; intervalo de confiança de 95% - IC95% = 2,23 - 70,19; $p = 0,004$). Entretanto, os pacientes que utilizaram fármacos vasopressores nas primeiras 48 horas após o diagnóstico de LRA não tiveram aumento da mortalidade ($p = 0,220$).

Administraram-se vancomicina a 24 pacientes (58,5%), ceftriaxona a 32 (78%), furosemida a 9 (22%), polimixina B a 6 (14,6%) e aminoglicosídeos a 4 (9,8%). Necessitaram de vasopressores 29 (70,7%) pacientes. Vancomicina ($p = 0,678$), ceftriaxona ($p = 0,113$), polimixina B ($p = 0,645$) e aminoglicosídeos ($p = 1,00$) não se correlacionaram com a ocorrência de LRA mais grave (KDIGO 3). Nenhum destes fármacos se associou com maior ou menor mortalidade.

Segundo os critérios KDIGO, 10 pacientes foram classificados como estágio 1 (24,4%), 18 como estágio 2 (43,9%) e 13 como estágio 3 (31,7%). O estágio KDIGO 3 se associou com maior mortalidade ($p = 0,018$), mas não com aumento da necessidade de utilizar vasopressores ($p = 0,276$), nem com utilização de ventilação invasiva ($p = 0,458$). Na análise multivariada, a classificação da LRA como KDIGO 3 aumentou de forma significativa o risco de óbito (OR = 6,67, IC95% = 1,23 - 36,23; $p = 0,028$). Não houve diferença estatisticamente significativa em termos etários entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram lesão renal KDIGO 3 ($43,08 \pm 13,51$ versus $41 \pm 16,66$ anos; $p = 0,698$). Necessitaram de hemodiálise 7 (17,1%) pacientes.

Os pacientes que desenvolveram LRA precoce (nas primeiras 24 horas após admissão à UTI) não tiveram mortalidade mais alta ($p = 1,00$), mas necessitaram de VM nos primeiros 2 dias após o diagnóstico de LRA mais frequentemente do que os que tiveram o desenvolvimento de LRA mais tarde ($p = 0,029$). Igualmente, pacientes que necessitaram de VM após 48 horas de diagnóstico da LRA tiveram níveis mais altos de ureia ($44,62 \pm 27,30$ versus $74,05 \pm 33,69$ mg/dL; $p = 0,039$) e de sódio ($138,62 \pm 3,50$ versus $144,11 \pm 6,54$ mEq/L; $p = 0,036$), assim como tendência a níveis mais elevados de AST ($50 \pm 44,62$ versus $330,82 \pm 754,61$ UI/L; $p = 0,052$). Níveis de ureia acima de 85 mg/dL ao diagnóstico de LRA tenderam a prever a

necessidade de utilizar VM em 48 horas ($p = 0,061$). Na análise multivariada, níveis de sódio acima de 140 mEq/L por ocasião do diagnóstico da LRA mostraram tendência a aumento do risco de necessidade de VM em 48 horas (OR = 6, IC95% = 0,92 - 39,18; $p = 0,061$). Não houve diferença estatisticamente significativa em termos etários com relação aos pacientes que necessitaram de intubação e os que não necessitaram ($41,67 \pm 14,54$ versus $41,7 \pm 19,19$ anos; $p = 0,995$).

As tabelas 1 a 4 mostram os valores laboratoriais médios no momento da admissão à UTI e do diagnóstico de LRA, e os correlacionam a desfechos desfavoráveis. Pacientes que desenvolveram LRA KDIGO 3 tiveram níveis mais elevados de sódio na admissão à UTI, como mostra a tabela 2. No momento do diagnóstico de LRA, o único parâmetro que foi significativamente diferente no grupo KDIGO 3, além de creatinina e ureia, foi a contagem de plaquetas, como mostra a tabela 4. Entretanto, os pacientes que desenvolveram trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$) durante a permanência na UTI não tiveram aumento da mortalidade ($p = 1,00$).

Por ocasião do diagnóstico de LRA, a trombocitopenia se associou com maior incidência de KDIGO 3 ($p = 0,018$) e necessidade de diálise ($p = 0,044$). Na análise multivariada, foi fator de risco para KDIGO 3 (OR = 5,67; IC95% = 1,25 - 25,61; $p = 0,024$) e tendeu a aumentar o risco de necessitar diálise (OR = 8,77; IC95% = 0,94 - 81,67; $p = 0,057$). Na análise multivariada, trombocitopenia em qualquer momento da permanência na UTI foi um fator de risco para utilização de suporte ventilatório invasivo (OR = 6,25; IC95% = 1,33 - 29,37; $p = 0,02$).

Hematócrito acima de 35% no momento do diagnóstico de LRA se correlacionou com maior necessidade de utilizar fármacos vasopressores ($p = 0,041$), assim como na análise multivariada aumentou o risco de necessitar utilizar vasopressores (OR = 4,75, IC95% = 1,11 - 20,39; $p = 0,036$). Não ocorreram diferenças etárias estatisticamente significantes entre os pacientes que necessitaram este tipo de fármacos e os que não necessitaram ($41,9 \pm 13,1$ versus $41 \pm 20,8$ anos; $p = 0,860$).

DISCUSSÃO

A LRA é uma complicação ainda pouco estudada em pacientes com MBAC e, no presente estudo, associou-se com elevada mortalidade - ainda mais alta que a descrita na literatura.^(11,12) Estudo realizado em outra cidade brasileira, que incluiu 294 pacientes de MBAC, tanto na UTI quanto na enfermagem geral, salientou aumento de três vezes na mortalidade entre os pacientes com trombocitopenia

Tabela 1 - Comparação entre parâmetros laboratoriais médios na admissão à unidade de terapia intensiva de pacientes que necessitaram e dos que não necessitaram de ventilação mecânica invasiva ou utilização de fármacos vasopressores

Parâmetros na admissão à UTI	Ventilação invasiva em 48 horas	Sem ventilação invasiva em 48 horas	Valor de p	Vasopressores	Sem vasopressores	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1,54 ± 1,30	0,63 ± 0,16	0,006*	1,45 ± 1,3	0,76 ± 0,4	0,263
Ureia (mg/dL)	56 ± 32	29 ± 10,8	0,004*	51,1 ± 32,7	40,8 ± 20,6	0,479
Hemoglobina (g/dL)	12,2 ± 1,8	11,5 ± 1,6	0,443	12,1 ± 1,8	11,4 ± 1,3	0,455
Plaquetas (10 ⁹ /mm ³)	21,2 ± 19	22,7 ± 7,9	0,868	21,1 ± 17,7	23,8 ± 8,3	0,770
AST (IU/L)	85 ± 10,3	25,2 ± 10,6	0,074	72,1 ± 98,2	37,5 ± 33,7	0,878
ALT (IU/L)	67,4 ± 62,6	27 ± 27,7	0,101	57,3 ± 48,8	70,3 ± 101,2	0,846
Sódio (mEq/L)	143,4 ± 5,1	138,2 ± 3,0	0,046*	142,9 ± 4,8	138,5 ± 4,4	0,113
Potássio (mEq/L)	3,6 ± 0,8	3,2 ± 0,7	0,433	3,4 ± 0,9	3,6 ± 0,2	0,568

UTI - unidade de terapia intensiva; AST - aminotransferase aspartato; ALT - aminotransferase alanina. Teste *t* de Student. * Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Resultados expressos como média ± desvio padrão.

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros laboratoriais médios na admissão à unidade de terapia intensiva de pacientes que morreram ou sobreviveram, e desenvolveram ou não desenvolveram lesão renal aguda estágio 3 segundo a classificação *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)

Parâmetros na admissão à UTI	Não sobreviventes	Sobreviventes	Valor de p	KDIGO estágio 3	Sem KDIGO estágio 3	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1,18 ± 0,98	1,18 ± 1,17	1,000	2,43 ± 1,83	0,89 ± 0,49	0,116
Ureia (mg/dL)	45,69 ± 31,36	50,31 ± 31,2	0,710	77,28 ± 36,91	38,8 ± 20,76	0,002*
Hemoglobina (g/dL)	12,11 ± 2,1	11,79 ± 1,38	0,692	13,25 ± 1,34	11,80 ± 1,74	0,276
Plaquetas (10 ⁹ /mm ³)	24,49 ± 20,95	18,78 ± 9,58	0,443	16,05 ± 5,59	22,25 ± 16,87	0,619
AST (IU/L)	63,75 ± 108,07	64,90 ± 75,13	0,979	168 ± 227,69	51,44 ± 61,41	1,000
ALT (IU/L)	50,75 ± 48,91	67,44 ± 65,07	0,563	71 ± 91,92	58,07 ± 55,46	0,773
Sódio (mEq/L)	142,4 ± 4,99	141,7 ± 5,21	0,763	148,5 ± 0,71	141,33 ± 4,71	0,050*
Potássio (mEq/L)	3,43 ± 0,67	3,49 ± 0,75	0,871	4,15 ± 1,63	3,38 ± 0,69	0,201

UTI - unidade de terapia intensiva; AST - aminotransferase aspartato; ALT - aminotransferase alanina. Teste *t* de Student. * Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Resultados expressos como média ± desvio padrão.

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros laboratoriais médios no diagnóstico de lesão renal aguda dos pacientes que necessitaram e aqueles que não necessitaram de ventilação invasiva e vasopressores

Parâmetros no diagnóstico de LRA	Ventilação invasiva em 48 horas	Sem ventilação invasiva em 48 horas	Valor de p	Vasopressores	Sem vasopressores	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1,99 ± 1,25	1,47 ± 0,83	0,216	2,02 ± 1,1	1,57 ± 0,53	0,093
Ureia (mg/dL)	74,05 ± 33,69	44,62 ± 27,30	0,039*	79,11 ± 41,82	60,17 ± 37,37	0,186
Hemoglobina (g/dL)	11,34 ± 2,2	11,65 ± 2,02	0,734	12,05 ± 2,27	10,92 ± 1,93	0,139
Plaquetas (10 ⁹ /mm ³)	14,44 ± 13,04	20,20 ± 12,27	0,294	14,64 ± 11,74	18,12 ± 12,2	0,400
AST (IU/L)	330,81 ± 754,61	50 ± 44,62	0,428	242,5 ± 631,15	39 ± 28,66	0,910
ALT (IU/L)	177,82 ± 333,03	59,4 ± 42,83	0,450	129,56 ± 279,89	66,6 ± 72,93	0,569
Sódio (mEq/L)	144,11 ± 6,54	138,62 ± 3,5	0,036*	145,35 ± 9,19	142 ± 8,79	0,297
Potássio (mEq/L)	4,06 ± 1,41	3,52 ± 0,84	0,333	3,63 ± 1,13	4,28 ± 1,09	0,105

LRA - lesão renal aguda; AST - aminotransferase aspartato; ALT - aminotransferase alanina. Teste *t* de Student. * Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Resultados expressos como média ± desvio padrão.

ou com hemocultura positiva.⁽¹⁹⁾ Contagens baixas de plaquetas também aumentaram a mortalidade em pacientes sépticos.⁽²⁰⁾ A trombocitopenia foi um importante fator prognóstico também para este estudo, mas não foi preditiva de mortalidade. Isto pode ser explicado pelas notáveis

diferenças entre as amostras de ambos os estudos. No entanto, o fato de que a trombocitopenia foi um fator de risco para intubação e, quando do diagnóstico de LRA, de LRA mais grave e diálise, corrobora que o médico deve ser cuidadoso ao avaliar variações na contagem de plaquetas.

Tabela 4 - Comparação dos valores laboratoriais médios no diagnóstico de lesão renal aguda de pacientes que morreram ou sobreviveram, e desenvolveram ou não desenvolveram lesão renal aguda estágio 3, segundo a classificação *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)

Parâmetros no diagnóstico de LRA	Não sobreviventes	Sobreviventes	Valor de p	KDIGO estágio 3	Sem KDIGO estágio 3	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	2,03 ± 0,89	1,59 ± 0,91	0,136	2,87 ± 0,94	1,41 ± 0,56	<0,001*
Ureia (mg/dL)	80,3 ± 44,67	65,72 ± 37,47	0,286	100,92 ± 30,78	59,46 ± 38,75	0,002*
Hemoglobina (g/dL)	11,91 ± 2,74	11,61 ± 1,41	0,661	11,84 ± 3,09	11,65 ± 1,71	0,806
Plaquetas (10 ⁹ /mm ³)	13,58 ± 13,04	17,98 ± 10,47	0,257	9,85 ± 7,99	18,49 ± 12,47	0,029*
AST (IU/L)	308,6 ± 804,98	80,8 ± 70,46	1,000	493,33 ± 1033,03	74,33 ± 58,68	0,910
ALT (IU/L)	156,6 ± 357,07	76,3 ± 57,92	0,631	227 ± 462,47	69,6 ± 50,61	0,569
Sódio (mEq/L)	145,65 ± 10,4	142,78 ± 7,34	0,337	145,67 ± 11,99	143,65 ± 7,58	0,533
Potássio (mEq/L)	3,83 ± 1,35	3,85 ± 0,91	0,955	4,32 ± 1,53	3,62 ± 0,87	0,161

LRA - lesão renal aguda; AST - aminotransferase aspartato; ALT - aminotransferase alanina. Teste *t* de Student. * Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Resultados expressos como média ± desvio padrão.

Estudo realizado por Hollestelle et al. sugeriu que coagulação intravascular disseminada e consumo do fator de von Willebrand e granzima-B podem estar envolvidos no mecanismo de trombocitopenia da MBAC.⁽²¹⁾

A trombocitopenia tem sido associada à LRA grave em várias condições, como colapso por calor, infecção por hantavírus, e outras moléstias infecciosas, inclusive leptospirose, dengue e malária.⁽²²⁻²⁴⁾ O mecanismo para esta associação ainda não foi descrito. O presente estudo sugere que a MBAC segue o mesmo padrão, já que a trombocitopenia, no momento do diagnóstico de LRA, aumentou em quase seis vezes o risco de LRA KDIGO 3, assim como apresentou tendência a ser um fator de risco para diálise.

Níveis mais elevados de creatinina sérica ao diagnóstico de LRA se correlacionaram com desfecho renal pior, enquanto níveis mais elevados de ureia sérica puderam prever a ocorrência de LRA KDIGO 3 quando mensurados tanto no momento da admissão quanto no momento do diagnóstico de LRA. Como os critérios diagnósticos KDIGO para LRA se baseiam fundamentalmente nos níveis séricos de creatinina, ao invés de nos níveis de ureia, espera-se que o diagnóstico de LRA seja feito perante a elevação da creatinina no soro. Entretanto, nossos resultados observados na tabela 2 mostram que pacientes que eventualmente desenvolveram LRA KDIGO 3 já tinham níveis mais altos de ureia na admissão à UTI, ainda antes que ocorresse a elevação dos níveis séricos de creatinina. Este achado sugere um aumento mais rápido nos níveis séricos de ureia do que dos de creatinina.

Outro estudo comparou LRA precoce e tardia na mesma UTI, mas em época diferente do presente estudo. Este incluiu 147 pacientes com diversas moléstias infecciosas

que desenvolveram LRA e concluiu que o surgimento tardio de LRA predisse a necessidade de utilizar VM, com tendência à maior mortalidade, embora os pacientes que tenham desenvolvido LRA precoce tivessem escores APACHE II mais altos.⁽²⁵⁾ Não se observou esta tendência no presente estudo, e a LRA se associou com intubação dentro de 48 horas após o diagnóstico de LRA.

Idade mais avançada não predisse a ocorrência de LRA grave, óbito ou necessidade de utilizar vasopressores ou suporte ventilatório invasivo. No entanto, um estudo que incluiu 65 pacientes graves com MBAC (com ou sem desenvolvimento de LRA) mostrou que pacientes que tiveram “desfechos clínicos adversos” (por exemplo, sequelas neurológicas ou óbito) eram mais idosos do que os que não as apresentaram.⁽¹¹⁾

O *S. pneumoniae* tem a capacidade de elevar os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no LCR. Isto poderia estar envolvido na patogênese do edema cerebral de alguns pacientes com MBAC, por meio do aumento da permeabilidade vascular, embora a inibição do VEGF não tenha diminuído o edema cerebral.^(26,27) Entretanto, o estímulo da produção de VEGF não se limita ao LCR, já que foi primeiramente demonstrado que o *S. pneumoniae* tem a capacidade de induzir a produção de VEGF por neutrófilos humanos no sangue periférico.⁽²⁸⁾ Este fenômeno pode ser um mecanismo para hipotensão, por meio do aumento da permeabilidade vascular e da perda de fluido para o terceiro espaço. Esta proposição é coerente com o achado de que um hematócrito maior no diagnóstico de LRA elevou em quase cinco vezes o risco de necessitar de vasopressores.

Algumas variáveis laboratoriais encontradas no momento do diagnóstico de LRA pareceram prever a

ocorrência de intubação dentro de 48 horas, como níveis mais elevados de ureia e sódio. Existem, na literatura, estudos que propõem uma associação entre níveis elevados de ureia e maior necessidade de suporte ventilatório.^(29,30) Recente estudo prospectivo apontou níveis de ureia acima de 49,25mg/dL como fator independente de risco para reintubação em UTI cirúrgica.⁽²⁷⁾ Clark e Lettieri⁽³⁰⁾ desenvolveram um modelo clínico de alta especificidade para prever intubação prolongada em pacientes nos quais níveis de ureia acima de 25mg/dL aumentaram o risco de necessitar de VM por mais que 14 dias. Um estudo prévio conduzido por Milhaud et al.⁽¹²⁾ também demonstrou que níveis mais altos de ureia são importante fator prognóstico em pacientes com MBAC.

Muitas das limitações deste estudo derivam de sua natureza retrospectiva, assim como da amostra de tamanho pequeno. Os dados relativos ao diagnóstico etiológico dos agentes causadores de MBAC não estão disponíveis. O estudo foi realizado em apenas uma região do Brasil, de forma que o padrão da enfermidade pode ser diferente em outras regiões do mundo.

CONCLUSÃO

A mortalidade em pacientes graves com meningite bacteriana adquirida na comunidade, complicada por lesão renal aguda, é muito elevada, e, para melhora da assistência, o médico deve ser particularmente cuidadoso com relação aos fatores prognósticos. Níveis elevados de hematócrito, ureia sérica e trombocitopenia se associaram com desfechos piores no ponto de vista hemodinâmico, ventilatório e renal, respectivamente. Baixos níveis de sódio no momento do diagnóstico de lesão renal aguda também podem ser um importante fator prognóstico neste grupo de pacientes. Em comparação aos níveis séricos de creatinina, níveis mais altos de ureia sérica foram preditores mais precoces de um pior desfecho renal.

AGRADECIMENTOS

À equipe de médicos, residentes, e alunos de Medicina e Enfermagem do Hospital São José de Doenças Infecciosas, pela assistência proporcionada aos pacientes e pelo suporte dado ao desenvolvimento desta pesquisa.

ABSTRACT

Objective: To investigate prognostic factors among critically ill patients with community-acquired bacterial meningitis and acute kidney injury.

Methods: A retrospective study including patients admitted to a tertiary infectious disease hospital in Fortaleza, Brazil diagnosed with community-acquired bacterial meningitis complicated with acute kidney injury. Factors associated with death, mechanical ventilation and use of vasopressors were investigated.

Results: Forty-one patients were included, with a mean age of 41.6 ± 15.5 years; 56% were males. Mean time between intensive care unit admission and acute kidney injury diagnosis was 5.8 ± 10.6 days. Overall mortality was 53.7%. According to KDIGO criteria, 10 patients were classified as stage 1 (24.4%), 18 as stage 2 (43.9%) and 13 as stage 3 (31.7%). KDIGO 3 significantly increased mortality (OR = 6.67; 95%CI = 1.23 -

36.23; $p = 0.028$). Thrombocytopenia was not associated with higher mortality, but it was a risk factor for KDIGO 3 (OR = 5.67; 95%CI = 1.25 - 25.61; $p = 0.024$) and for mechanical ventilation (OR = 6.25; 95%CI = 1.33 - 29.37; $p = 0.02$). Patients who needed mechanical ventilation by 48 hours from acute kidney injury diagnosis had higher urea (44.6 *versus* 74mg/dL, $p = 0.039$) and sodium (138.6 *versus* 144.1mEq/L; $p = 0.036$).

Conclusion: Mortality among critically ill patients with community-acquired bacterial meningitis and acute kidney injury is high. Acute kidney injury severity was associated with even higher mortality. Thrombocytopenia was associated with severer acute kidney injury. Higher urea was an earlier predictor of severer acute kidney injury than was creatinine.

Keywords: Meningitis; Acute kidney injury; Prognosis; Mortality; Critical care

REFERÊNCIAS

- Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM*. 2005;98(4):291-8.
- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):862-9.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59.
- Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidence-based review. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(6):393-400.
- McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012;380(9854):1703-11.
- VanDemark M. Acute bacterial meningitis: current review and treatment update. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(3):351-61.
- Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodríguez AC, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1967-73.
- Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):339-47.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328(1):21-8.
- Daher EF, Maia RC, Ciarlini BS, Silva SL, Silva EC, Silva Jr GB. Clinical and laboratory aspects of adults and children admitted with meningococcal meningitis to a tertiary hospital in Fortaleza, Ceara, Brazil. *Ann Trop Med Public Health*. 2012;5(5):483-8.
- Fernandes D, Gonçalves-Pereira J, Janeiro S, Silvestre J, Bento L, Póvoa P. Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: retrospective study. *J Crit Care*. 2014;29(3):347-50.
- Milhaud D, Bernardin G, Rastello M, Mattei M, Blard JM. [Bacterial meningitis in adults in the intensive care unit. Clinical analysis and study of prognostic factors]. *Presse Med*. 1996;25(8):353-9. French.
- Hsu CL, Chang CH, Wong KN, Chen KY, Yu CJ, Yang PC. Management of severe community-acquired septic meningitis in adults: from emergency department to intensive care unit. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(2):112-8.
- Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney dysfunction and the critically ill. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(3):133-43.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
- Daher EF, Silva Junior GB, Santos SQ, R Bezerra CC, Diniz EJ, Lima RS, et al. Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol*. 2012;78(6):449-55.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-6.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):19-36.
- de Fátima Magalhães Acioly Mendizabal M, Bezerra PC, Guedes DL, Cabral DB, de Barros Miranda-Filho D. Prognostic indicators in bacterial meningitis: a case-control study. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(5):538-44.
- Boechat TO, Silveira MF, Faviere W, Macedo GL. Thrombocytopenia in sepsis: an important prognosis factor. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):35-42.
- Hollestelle MJ, Sprong T, Bovenschen N, de Mast Q, van der Ven AJ, Joosten LA, et al. von Willebrand factor activation, granzyme-B and thrombocytopenia in meningococcal disease. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):1098-106.
- Fan H, Zhao Y, Zhu JH, Song FC, Ye JH, Wang ZY, et al. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with heat stroke. *Ren Fail*. 2015;37(5):877-81.
- Wang M, Wang J, Wang T, Li J, Hui L, Ha X. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with Hantaan virus infections. *PLoS One*. 2013;8(1):e53236.
- Prabhu MV, S A, Ramesh V. Fever, thrombocytopenia, and AKI-A profile of malaria, dengue, and leptospirosis with renal failure in a South Indian tertiary-care hospital. *Clin Nephrol*. 2016 Supplement 1;86 (2016) (13):128-30.
- Lima RS, Marques CN, Silva Júnior GB, Barbosa AS, Barbosa ES, Mota RM, et al. Comparison between early and delayed acute kidney injury secondary to infectious disease in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):731-9.
- van der Flier M, Stockhammer G, Vonk GJ, Nikkels PG, van Diemen-Steenvoorde RA, van der Vlist GJ, et al. Vascular endothelial growth factor in bacterial meningitis: detection in cerebrospinal fluid and localization in postmortem brain. *J Infect Dis*. 2001;183(1):149-53.
- van der Flier M, Coenjaerts FE, Mwinzi PN, Rijkers E, Ruyken M, Scharringa J, et al. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) fails to attenuate vascular permeability and brain edema in experimental pneumococcal meningitis. *J Neuroimmunol*. 2005;160(1-2):170-7.
- van der Flier M, Coenjaerts F, Kimpfen JL, Hoepelman AM, Geelen SP. Streptococcus pneumoniae induces secretion of vascular endothelial growth factor by human neutrophils. *Infect Immun*. 2000;68(8):4792-4.
- Piriyapatsom A, Williams EC, Waak K, Ladha KS, Eikermann M, Schmidt UH. Prospective observational study of predictors of re-intubation following extubation in the surgical ICU. *Respir Care*. 2016;61(3):306-15.
- Clark PA, Lettieri CJ. Clinical model for predicting prolonged mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2013;28(5):880.e1-7.