
Fatores de risco para complicações neurológicas e sequelas em meningite bacteriana aguda em crianças

Prezado Editor,

As meningites bacterianas apresentam elevada morbidade e mortalidade. O risco de morrer ou desenvolver complicações está relacionado com a idade, condições de base do paciente, agente causal, gravidade e duração da doença durante sua apresentação aguda e, ocasionalmente, atraso no início de terapia antimicrobiana efetiva¹.

Em recente publicação do *Jornal de Pediatria*, o estudo retrospectivo de Antoniuk et al.² confirma associações estatisticamente significativas para o desenvolvimento de complicações agudas, a saber: convulsões à admissão, baixa contagem neutrofílica no hemograma e *Streptococcus pneumoniae* como agente etiológico. Na análise multivariada, a ocorrência de crise convulsiva na internação (*odds ratio*, OR = 5,6) e a proteinorraquia > 200 mg/dL foram selecionadas como variáveis de risco para o desenvolvimento de sequelas neurológicas. Apresentamos a seguir alguns comentários sobre esse importante estudo clínico, que aborda um tema pouco explorado em publicações científicas em países em desenvolvimento como o Brasil.

Nossa primeira observação refere-se à estatística utilizada por Antoniuk et al.². Apesar de ter sido estabelecido o cálculo amostral, não encontramos no referido artigo nenhuma referência ao número de pacientes necessários para prover nível de significância de 0,05, erro do tipo II de 10% e magnitude de efeito de 15% para os diferentes desfechos. O número de 44 crianças parece um pouco pequeno para o tamanho amostral, pois, para os parâmetros estipulados, o tamanho amostral calculado é, geralmente, de algumas centenas de pacientes. Seria interessante que o número do cálculo do tamanho amostral fosse conhecido pelos leitores. Embora não invalide as associações significativas encontradas por Antoniuk et al.², se o cálculo amostral for maior do que 44, poderá ocorrer maior probabilidade de erro tipo II³, ou seja, afirmar equivocadamente que certos desfechos não possuem associação estatisticamente significativa com complicações neurológicas agudas ou sequelas neurológicas quando, na verdade, poderiam ter esta associação.

Em segundo lugar, ao analisar a Tabela 1 de Antoniuk et al.² notamos que, para alguns sinais e sintomas, está assinalado um nível de significância menor que 0,05, que não pode ser confirmado pelo OR fornecido na tabela (quando o OR inclui a unidade 1 dentro do intervalo de confiança, não pode haver

diferença significativa na estatística clássica). Dessa forma, recalculamos os valores da Tabela 1 com o teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado, quando aplicáveis. As diferenças encontradas foram: fontanela abaulada, $p = 0,068$ em vez do publicado $p = 0,01$, com OR = 3,3 (0,4-24,4); irritabilidade, $p = 0,044$ em vez do publicado $p = 0,08$, com OR = 4,4 (1,1-17,5). Embora esses valores mudem o nível de significância publicado, consideramos de importância vital uma análise estatística com o tamanho amostral ideal a ser calculado. Se o tamanho amostral for muito maior do que 44, é provável que fontanela abaulada e outros fatores não significativos na análise dos autores possam vir a se tornar significativos, evitando-se o erro tipo II, que poderia propiciar melhor compreensão dos fatores prognósticos em meningite bacteriana.

Em terceiro lugar, embora os autores tenham notado um predomínio do sexo masculino (63,6%)², não notamos nenhuma análise estatística mais detalhada que confirme essa associação. Em recente revisão sistemática, Jongue et al.⁴ avaliaram 31 estudos sobre fatores de prognóstico que se mostraram significativos em predizer sequelas e mortalidade após meningite bacteriana em crianças. Os resultados da revisão mostraram que baixa idade e sexo masculino foram fatores prognósticos estatisticamente significativos em mais de um estudo de moderada/alta qualidade, assim como história clínica com duração maior de 48 horas antes da admissão, coma/alteração do nível de consciência, convulsões com duração prolongada, febre prolongada, choque, falência de circulação periférica, insuficiência respiratória, ausência de petéquias, patógeno causal *S. pneumoniae*, várias alterações do líquido cefalorraquidiano e da contagem leucocitária. Em outro estudo, Oostenbrink et al.⁵ verificaram que, ao considerar sexo masculino, convulsões atípicas na história, hipotermia à admissão e presença do patógeno *S. pneumoniae* como preditores independentes de sequela neurológica ou óbito na meningite bacteriana, era possível obter uma área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) com predição de 0,87 (intervalo de confiança de 95% = 0,78-0,96)⁵, o que nos sugere que seria sempre importante analisar detalhadamente o fator sexo masculino em qualquer estudo de meningite bacteriana.

Essas observações não reduzem de forma alguma a importância do estudo de Antoniuk et al.², uma vez que o reconhecimento precoce dos fatores prognósticos para complicações neurológicas agudas e as sequelas apresentadas pelos autores são de extremo valor na individualização desses pacientes, tanto nas medidas iniciais de tratamento como nas internações e na estratégia de abordagem multidisciplinar no seguimento. Acreditamos que o aumento do tamanho amostral poderia ser obtido através da inclusão de uma casuística maior dos próprios autores ou pela união colaborativa multicêntrica com outros serviços, o que contribuiria para elucidar com mais propriedade os fatores prognósticos dessa importante doença em nosso meio.

Referências

1. Kaplan SL. Treatment and prognosis of acute bacterial meningitis in children older than one month of age. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-acute-bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-of-age>. Acesso: 20/01/12.
2. Antoniuk SA, Hamdar F, Ducci RD, Kira AT, Cat MN, da Cruz CR. Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:535-40.
3. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med*. 1978;299:690-4.
4. de Jonge C, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis*. 2010;10:232.
5. Oostenbrink R, Moons KG, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Early prediction of neurological sequelae or death after bacterial meningitis. *Acta Paediatr*. 2002;91:391-8.

Huei H. Shieh

Médico assistente, Departamento de Pediatria, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), São Paulo, SP.

Selma L. B. Ragazzi

Mestre. Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Responsável pela Enfermaria da Pediatria, HU-USP, São Paulo, SP.

Alfredo E. Gilio

Doutor. Professor, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Diretor da Divisão de Clínica Pediátrica, HU-USP, São Paulo, SP.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2178>

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Resposta dos autores

Prezado Editor,

Inicialmente os autores agradecem imensamente pela grande contribuição que essa discussão propiciou para novas reflexões sobre estatística biomédica, aplicáveis a esta e outras incontáveis publicações, encontradas inclusive neste mesmo exemplar.

As pesquisas clínicas habitualmente incluem o estudo de muitas características, e o tamanho da amostra ideal permanece, sem dúvida, ainda como um desafio, dada a dificuldade em realizar um cálculo matemático que abrigue sua complexidade^{1,2}.

Nessas situações, o cálculo amostral envolve diferentes combinações de níveis de precisão, confiança, variabilidade de cada característica estudada, além de suas próprias peculiaridades, como tipo, frequência e distribuição, que determinam diferentes universos de tratamento estatístico³.

Considerou-se, na presente pesquisa, efetivamente para o cálculo, as variáveis de maior importância, entre as quantitativas e qualitativas, o que determinou, em média, uma amostra mínima de 25 indivíduos em cada grupo. Para a variável convulsão, por exemplo, utilizou-se uma frequência estimada no grupo com complicações neurológicas de 50%, e no outro grupo, de 5%, com nível de confiança de 90% e nível de significância de 5%. Tal cálculo indicou uma amostra mínima de 19 indivíduos em cada grupo. Alguns de nossos cálculos, dependendo da variável considerada, levaram à estimativa de mais de 200 indivíduos em cada grupo, como acertadamente os colegas indicaram, o que, se fosse rigorosamente obedecido, teria levado o trabalho a mais uma das gavetas da universidade, resultando em nenhuma contribuição. Não se discute, de forma alguma, a relevância do rigor científico, mas buscou-se, dentro da amostragem obtida por conveniência, o tamanho mínimo da amostra que atendes-se a investigação da relação das principais variáveis com os desfechos. Certamente, envolvendo dezenas de variáveis com frequências estimadas diferentes, que não foram consideradas uma a uma em sua totalidade no cálculo amostral, o erro do tipo II pode ter ocorrido, mascarando algumas associações que podem ser de fato significativas. Entretanto, para as diferenças apontadas como significativas, a amostra foi considerada suficiente de acordo com os parâmetros fixados.

O cálculo teórico para dimensionamento de amostras é quase mandatório e tem sido uma preocupação apropriada de revisores e leitores de periódicos, mas é igualmente necessário refletir sobre outras questões que devem ser consideradas além da estatística, como as técnicas de amostragem, logística e viabilidade. A preocupação reside, em especial, como já foi apontado, nos resultados estatisticamente não significativos, que podem ser resultantes de um baixo poder estatístico^{1,4}. Sem dúvida, a continuidade do estudo com a inclusão de novos casos ou um estudo colaborativo é o melhor caminho para elucidar melhor a relação entre as variáveis e o prognóstico, especialmente em situações de grande complexidade como esta.

Na Tabela 1, cabe, de fato, uma correção, pois as frequências indicadas para a característica de fontanela abaulada estão equivocadas, já que nem todos os pacientes incluídos no estudo são lactentes. As frequências absolutas são as indicadas, entretanto as percentagens devem ser corrigidas para o número de lactentes em cada grupo, quais sejam, nove no grupo com complicações neurológicas e 17 para os sem complicações, com percentagens de 66,6 e 17,6%, respectivamente; o valor de p permanece igual a 0,01. Por outro lado, o valor de p para a variável irritabilidade, considerando o teste exato de Fisher bicaudal (aplicável para tabelas 2 x 2 com $n < 100$) foi refeito e nos parece correto, sendo exatamente $p = 0,087$.

Quanto ao sexo, embora, no grupo como um todo, tenha predominado o sexo masculino, na amostra estudada, entre os 17 casos sem complicações neurológicas, 11 eram do sexo masculino (64,7%), e entre os 27 casos com essa complicação, 17 eram do sexo masculino (63,0%) ($p = 1,00$). As proporções foram idênticas quando os pacientes foram estudados de acordo com a presença de sequelas, sendo, nos dois grupos, de 28,6% para o sexo masculino ($p = 1,00$).

Esta discussão nos trouxe à mente a recente publicação de Bacchetti et al.⁵, que aponta exatamente essa dificuldade comum aos estudos em humanos: o equilíbrio entre os cálculos e indicadores estatísticos e a viabilidade das pesquisas. Os autores citam literalmente a proposta de Cohen, de 1965, de fixar o poder de teste em 80%: "this is a conventional value... when no other basis is available" e ainda "like all conventions, this value is arbitrary." O artigo aponta também para o fato de que, quando a ideia traz um avanço fundamental, ela pode ser evidente a partir de um estudo relativamente pequeno e, nesse caso, uma amostra maior não traz valor científico adicional – pelo contrário, produz maiores custos em todos os âmbitos. Quando a ideia não funciona, o mesmo ocorre, e não é necessário nem apropriado que amostras maiores e seus respectivos custos sejam alocados para se chegar à mesma conclusão. Somente nos casos intermediários uma amostra maior pode agregar conhecimento científico, mas ainda assim sem aumento demasiado, sob pena de se recrutar enorme esforço e custos para obter pouco resultado adicional⁵.

Os aspectos apontados são extremamente relevantes e, ao nosso ver, o equilíbrio entre o poder de teste e a viabilidade das pesquisas reside possivelmente em cálculos baseados em características que possuam fortes associações com o desfecho. Esses cálculos levarão a determinações de amostras pequenas, suficientes, eficientes e de baixo custo, além daquelas ditas *borderline*, que certamente agregarão investimentos maiores, mas que trarão benefícios em cálculos e avaliações conduzidas com bom senso.

Referências

1. Paes AT. Por dentro da estatística. Einstein: Educ Contin Saude. 2008;6:153-4.
2. Marotti J, Galhardo AP, Furuyama RJ, Pigozzo MN, Campos TN, Laganá DC. Amostragem em pesquisa clínica: tamanho da amostra. Rev Odontol UNICID. 2008;20:186-94.
3. Altman DG. Practical statistics for medical research. 1st ed. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.
4. Hinh P, Canfield SE. Sample size matters: a guide for urologists. Indian J Urol. 2011;27:503-7.
5. Bacchetti P, Deeks SG, McCune JM. Breaking free of sample size dogma to perform innovative translational research. Sci Transl Med. 2011;3:87ps24.

Sérgio A. Antoniuk

Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.

Fátima Hamdar

Residente de Pediatria, UFPR, Curitiba, PR.

Renata D. Ducci

Residente de Neurologia, UFPR, Curitiba, PR.

Ariane T. F. Kira

Acadêmica, Medicina, UFPR, Curitiba, PR.

Mônica N. L. Cat

Professora adjunta, Departamento de Pediatria, UFPR, Curitiba, PR.

Cristina R. da Cruz

Professora titular, Departamento de Pediatria, UFPR, Curitiba, PR.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2179>

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.